

**Recherches expérimentales sur quelques esters de la choline / par Maurice Villaret, L. Justin-Besançon et René Cachera.**

**Contributors**

Villaret, Maurice, 1877-1946.

**Publication/Creation**

Paris : Masson, 1934.

**Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/tx2uun87>

**License and attribution**

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).

**wellcome  
collection**

Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>





22500479041

Med  
K15233



Digitized by the Internet Archive  
in 2017 with funding from  
Wellcome Library

2913-

MAURICE VILLARET  
L. JUSTIN-BESANÇON et, RENÉ CACHERA

RECHERCHES  
EXPÉRIMENTALES  
SUR QUELQUES ESTERS  
DE LA CHOLINE



UNIVERSITY  
COLLEGE  
LONDON

MASSON & Cie

W  
CO

TW-

25 JANVIER 1927

PRIX SANS MAJORATION

38 FR.

MASSON & C<sup>ie</sup>

RECHERCHES  
EXPÉRIMENTALES  
SUR QUELQUES ESTERS  
DE LA CHOLINE

A LA MÊME LIBRAIRIE :

---

- HYDROLOGIE EXPÉRIMENTALE, par MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. 1933. 272 pages, 149 figures. . . . . 50 fr.
- LES CURES THERMALES EN GASTRO-ENTÉROLOGIE, par MAURICE VILLARET et FRANÇOIS MOUTIER. 1933. 140 pages, 9 figures (*Bibliothèque de Thérapeutique Hydro-climatologique*) . . . . . 18 fr.
- CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE HYDRO-CLIMATIQUES, par MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. 1932. 256 pages . . . . . 30 fr.
- LA PRESSION VEINEUSE PÉRIPHÉRIQUE. *Etude physiologique, clinique et thérapeutique* (Prix Montyon, Académie des Sciences), par MAURICE VILLARET, F. SAINT GIRONS et L. JUSTIN-BESANÇON. Paris. 1930. 318 pages, 18 figures. . . 38 fr.
- SÉMIOLOGIE PHYSIQUE DU FOIE, LE SYNDROME D'HYPERTENSION PORTALE, CONGESTIONS, CIRRHOSSES ET DÉGÉNÉRESCENCES DU FOIE, AFFECTIONS DE L'ARTÈRE HÉPATIQUE, PYLÉPHLÉBITES, AFFECTIONS DU PÉRITOINE PÉRI-HÉPATIQUE, par MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON, *in* NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE publié sous la direction de MM. ROGER, WIDAL et P.-J. TESSIER, *Fascicule XVI*, Paris 1928, 1048 pages, 163 figures, 20 planches dont 11 en couleurs, relié  $\frac{1}{2}$  toile. . . . . 125 fr.

RECHERCHES  
EXPÉRIMENTALES  
SUR QUELQUES ESTERS  
DE LA CHOLINE

par

MAURICE VILLARET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de PHôpital Necker

L. JUSTIN - BESANÇON

Médecin des Hôpitaux de Paris  
Chef de Laboratoire à la Faculté  
Docteur ès Sciences

ET

RENÉ CACHERA

Chef de Clinique  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Préparateur à la Faculté

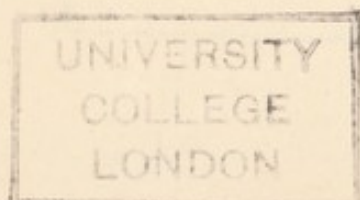
---

MASSON & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS  
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE  
120, Boulevard Saint-Germain, Paris-6<sup>e</sup>

---

1934

---



=====  
*Tous droits de reproduction  
d'adaptation et de traduction  
= réservés pour tous pays =*  
=====

Copyright 1934 by Masson et C<sup>o</sup>  
(Printed in France)

14752627

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| WELLCOME INSTITUTE<br>LIBRARY |          |
| Coll.                         | WelMOmec |
| Coll.                         |          |
| No.                           | QV       |
|                               |          |
|                               |          |
|                               |          |

52412

## AVANT-PROPOS

---

Ce livre est essentiellement un exposé de nos recherches, un simple recueil de nos notes de laboratoire.

Depuis vingt ans, des travaux de plus en plus nombreux ont été consacrés aux cholines, qui occupent, en biologie, une place de premier plan. Nous en citerons un certain nombre, pour situer nos données expérimentales dans l'ensemble de ces études ; mais si nous ne réservons pas à certains d'entre eux, en particulier à ceux de pharmacologie chimique, toute la place qu'ils pourraient mériter, c'est précisément parce que nous n'entendons pas présenter ici une revue générale. Voilà pourquoi nous ne prétendons pas non plus apporter ici la bibliographie, même incomplète, de la question : on trouvera simplement à la fin de cet ouvrage les références de nos travaux personnels.

D'autre part, nos expériences n'ont pas été guidées par des préoccupations proprement pharmacodynamiques. A aucun moment nous ne nous sommes donné pour but d'établir un rapprochement entre la formule chimique des corps employés et leurs propriétés biologiques. C'est sur le plan physiologique que nous avons poursuivi nos recherches : nous nous sommes attachés à mettre en évidence chez l'animal et chez l'homme un certain nombre d'effets qui jusqu'alors avaient échappé, en tout ou en partie, aux expérimentateurs utilisant les mêmes substances actives, c'est-à-dire les esters de la choline *vagomimétiques*, qui sont les seuls dont nous nous soyons longuement occupés.

Enfin, nous tenons à rester ici complètement à l'écart du domaine de la pathologie. Certes, c'est en cliniciens et dans le désir de trouver de nouveaux moyens de diagnostic et de traitement que nous avons entrepris cette étude. Mais, précisément, nous nous sommes fait un devoir d'expérimenter consciencieu-

sement les substances nouvelles dont nous avons proposé l'emploi en clinique. C'est donc le fruit de notre travail de laboratoire que nous allons présenter, à l'exclusion de toute déduction thérapeutique.

Sans doute, à ce propos, n'est-il pas interdit d'exprimer un vœu : c'est qu'une semblable attitude soit plus généralement observée par les très nombreux auteurs qui ont envisagé depuis quelques années de nouvelles applications pratiques des dérivés de la choline. Ainsi aurait pu être évitée la proposition d'innombrables et disparates usages thérapeutiques de ces substances. Le moins que l'on puisse dire, en effet, de bon nombre de ces indications dites curatrices est que leur conception apparaît au premier abord souvent surprenante, et qu'elles ne paraissent pas étayées de façon bien logique sur des propriétés pharmacodynamiques précises et reconnues.

\* \* \*

Après un bref rappel historique et un aperçu chimique rapide sur le groupe des cholines, nous exposerons le résultat de nos recherches d'abord sur l'animal, puis chez l'homme.

Les chapitres suivants seront envisagés :

#### *I. — Recherches expérimentales sur l'animal*

- A) Etudes sur l'appareil cardio-vasculaire.
- B) Recherches sur l'appareil respiratoire.
- C) Etudes sur la musculature lisse (1).
- D) Recherches sur les sécrétions.
- E) L'action de l'acétylcholine sur le nerf pneumogastrique.
- F) Etudes sur le sang et l'équilibre humoral.
- G) Les esters de la choline en hydrologie expérimentale.
- H) Substances synergiques et antagonistes des esters de la choline.
- I) Mécanisme général de l'action des dérivés choliniques étudiés.

(1) Nous laissons volontairement de côté l'étude des effets des dérivés choliniques sur le muscle strié ; ils ont fait l'objet de travaux — en langue allemande en particulier — d'une haute portée générale ; par contre, nous n'avons pas de contribution personnelle à apporter à cette question.

*II. — Recherches expérimentales chez l'homme*

## A) Etudes sur les effets de l'acétylcholine chez l'homme.

- 1° Conditions pharmacodynamiques et physiologiques qui ont rendu possible l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme.
- 2° Effets physiologiques déterminés par l'injection d'acétylcholine chez l'homme, en ce qui concerne :
  - Le système cardio-vasculaire.
  - L'appareil respiratoire.
  - Les sécrétions.

## B) Recherches sur les effets de la méthylacétylcholine chez l'homme.

---



# I

## HISTORIQUE

Nos connaissances sur les esters vagomimétiques de la choline, qui seront à peu près seuls envisagés dans ce mémoire, ont été successivement établies par les chimistes, les pharmacologues, puis les physiologistes, et, enfin, depuis nos recherches, par les cliniciens.

Baeyer, puis Nothnagel eurent le mérite de préparer les premiers les esters de la choline. Cette étude chimique devait, d'ailleurs, être poursuivie avec une ampleur considérable par l'école de Reid Hunt en Amérique, celle de Dale en Angleterre, enfin, en France, par Fourneau et Page.

L'étape pharmacologique, ouverte par Desgrez et Chevalier, qui démontrèrent, en 1902, l'action de la choline sur la pression artérielle, date, en ce qui concerne les esters de cette base, de la mémorable découverte de Hunt et Taveau. C'est en 1906 que ces auteurs signalèrent le pouvoir hypotenseur considérable de l'acétylcholine, incomparablement plus intense que celui de la choline.

Ces recherches pharmacodynamiques devaient être complétées ultérieurement par toute une pléiade de chercheurs, notamment par Hunt et ses collaborateurs, qui n'ont pas cessé, depuis lors, de publier sur ce sujet des mémoires du plus haut intérêt ; puis par Dale, Braun, Karrer et ses collaborateurs ; tout récemment, enfin, par A. J. Clark, Simonart, M<sup>me</sup> de Lestrangle et Jeanne Lévy.

L'ère physiologique, ouverte par les travaux de Gautrelet sur la choline (1908), tendant à attribuer à ce corps ou à ses dérivés un rôle hormonal, fut rapidement étendue par les études de l'école de Magnus, Weiland, Le Heux.

Parmi bien d'autres, les effets cardio-vasculaires des esters

de la choline, remarqués par Hunt, font l'objet d'études approfondies de Frédéricq et de ses élèves. En Allemagne, à la suite de Franck et de son école, on s'intéresse particulièrement à l'action de l'acétylcholine sur la musculature striée.

Puis les recherches physiologiques se multiplient, en raison des hypothèses sur la nature de l'hormone vagale (Lœwy), et, dans ces dernières années, naît une véritable floraison de travaux du plus haut intérêt, parmi lesquels il faut citer ceux des écoles de Backmann, de Zunz, etc.

Cependant, le plus actif des esters de la choline, l'acétylcholine, restait écarté du domaine clinique, vraisemblablement par la crainte qu'inspiraient ses énergiques propriétés pharmacodynamiques. C'est en 1925 que deux d'entre nous ont entrepris les recherches préliminaires qui devaient aboutir à l'introduction de ce corps en thérapeutique : après une première note parue en 1926, une série de mémoires, publiés en 1928, établissaient, d'une part, la possibilité d'injecter à l'être humain de fortes doses d'acétylcholine, et, d'autre part, la réalité de ses effets physiologiques chez l'homme, démontrés notamment par la dilatation de l'artère rétinienne. Depuis cette époque, les travaux se sont multipliés sur l'action physiologique et clinique des esters de la choline.

À l'heure actuelle, l'usage de ces dérivés choliniques est si répandu en physiologie et en pharmacologie qu'il devient très difficile de réunir une documentation complète à leur sujet. Les pharmacologues, notamment, ont pris l'habitude de se servir de l'acétylcholine comme type de drogue vagomimétique, et on trouve ses effets synergiques ou antagonistes étudiés dans des publications dont le titre ne laisserait en rien supposer la mention de ce corps dans le cours du mémoire.

Ainsi, l'intérêt porté à ces dérivés de la choline s'est déplacé d'une façon très curieuse depuis le début du siècle, et s'est amplifié considérablement dans le cours de ces dix dernières années.

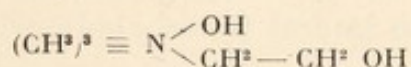
## II

### APERÇU CHIMIQUE SUR LE GROUPE DES CHOLINES

#### A. — *EXPOSÉ SUCCINCT* *SUR LA CONSTITUTION CHIMIQUE DES CHOLINES*

Le groupe des cholines est extrêmement répandu dans la nature, et il est probable que le groupement cholinique entre dans la constitution du protoplasme de toutes les cellules végétales ou animales. Des corps organiques de la plus haute importance biologique, en particulier les lécithines, en sont directement dérivés.

La choline a pour formule :



On remarque tout de suite que ce corps possède une fonction basique. De ce point de vue, la choline et les substances voisines doivent être considérées comme des alcaloïdes : elles en présentent la plupart des réactions de précipitation caractéristiques.

C'est, d'ailleurs, rarement à l'état de base que la choline a été expérimentée par les physiologistes : dans l'immense majorité des cas, on s'est servi des sels de choline, en particulier des sels halogénés : chlorure, bromure, iodure.

Une formule telle que celle de la choline présente la possibilité d'innombrables substitutions : tous les radicaux de la chimie organique peuvent être adjoints à ce noyau cholinique, et les corps qui peuvent être qualifiés de « dérivés de la choline » et qu'on a déjà préparés dépassent certainement le chiffre de 1.000, d'après nos recherches bibliographiques.

Nous ne citerons cependant que les principaux groupes de substitutions qu'on a apportées à la formule de la choline.

1° En premier lieu, les modifications introduites dans le noyau cholinique ont porté *sur les trois groupements méthyliques unis à l'azote*, et qui se détachent, d'ailleurs, quelquefois du groupement de la choline pour constituer la triméthylamine, facilement produite au cours de diverses fermentations animales ou végétales (poisson, jus de betterave, etc.).

A la place des trois noyaux méthylés, Reid Hunt et Taveau ont greffé sur l'azote de la choline des groupements triéthylés, tripropylés, triamylés. Ils ont constaté que, d'une façon générale, ces dérivés étaient plus toxiques que la choline.

2° La modification du noyau cholinique peut ensuite porter *sur la chaîne latérale* de cette substance tout en lui gardant son caractère alcoolique. C'est ainsi que les mêmes pharmacologues américains ont allongé le chaînon linéaire alcoolique, créant ce qu'ils ont appelé des *homocholines*. Ils ont encore fait la synthèse des isomères de ces homocholines, dans lesquelles la fonction alcool est secondaire au lieu d'être primaire. Ils en ont préparé des éthers alcoylés ou acylés. Ils en ont enfin obtenu des dérivés de substitution méthylés, éthylés, etc. Inversement, on peut raccourcir le chaînon latéral (formocholines).

3° On peut aussi effectuer des substitutions dans la chaîne latérale par des radicaux cycliques.

4° On peut encore déterminer l'*éthérisation du chaînon alcoolique* primaire de la choline ou des homocholines, et l'on aboutit ainsi à des éthers-oxydes méthyliques, propyliques, etc., dont on a exploré les propriétés physiologiques.

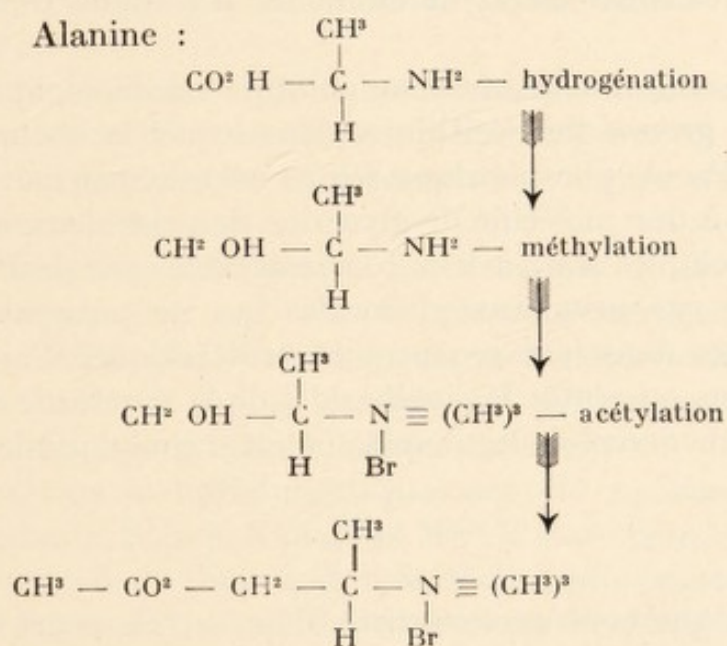
5° Mais le changement de beaucoup le plus important que l'on puisse apporter dans la molécule de la choline, c'est l'*estérisation* de la fonction alcool primaire, c'est-à-dire la formation d'un ester par l'union, avec élimination d'une molécule d'eau, de la choline et d'un acide.

Ces esters de la choline constituent un groupe physiologique tellement important qu'il a été exploré de la façon la plus complète, et c'est ainsi que l'on a réalisé l'estérisation avec des acides de la série grasse, de la série cyclique, avec des acides aminés, enfin avec des corps plus complexes : nous devons les envisager rapidement.

a) *Esters gras de la choline*

Les esters gras de la choline sont parmi les plus intéressants au point de vue physiologique (Reid Hunt et ses collaborateurs). Le plus simple d'entre eux est la formylcholine, puis l'acétylcholine, les propionyl et butyrylcholines, et ainsi de suite en allongeant la chaîne linéaire jusqu'aux acides gras les plus élevés du type de l'acide stéarique ou palmitique, ces derniers esters de la choline possédant des propriétés biologiques très particulières.

Dale, Ewins, Karrer et ses collaborateurs, Gordonoff ont étudié des cholines dérivant, par méthylation et hydrogénation, des acides aminés naturels, par exemple la d-l-alanine-choline, la d-l-valine-choline, la d-l-tyrosine-choline, etc. Ces chercheurs ont qualifié ce groupe de « cholines protéinogènes » parce qu'ils pensent que ces dérivés choliniques entrent pour une part importante dans l'édification des substances albuminoïdes. Parmi les cholines protéinogènes, il en est une qui a retenu particulièrement notre attention, c'est la d-l-alanine-choline. Le schéma suivant montre comment on passe de l'acide aminé (alanine) à la méthylacétylcholine.

*Passage de l'alanine à la méthylacétylcholine*

Cette première série des esters de la choline et la méthylcholine a fait l'objet d'un nombre de recherches déjà considérable. C'est incontestablement l'un des groupes les plus intéressants des dérivés choliniques.

#### b) *Dérivés aromatiques de la choline*

Ce peuvent être des esters du type de la benzoylcholine, de la phényl-acétylcholine, de la cinnamylcholine, etc., qui ne sont pas doués de propriétés hypotensives.

Dans un autre ordre de recherches, signalons tout spécialement celles de M<sup>me</sup> de Lestrangle et M<sup>lle</sup> Jeanne Lévy, qui ont préparé et étudié physiologiquement la phénylcholine  $\alpha$ , la phénylcholine  $\beta$ , etc., etc. Ce qu'il y a de curieux dans ce groupe chimique, c'est qu'il s'apparente à des substances naturelles fortement hypertensives. C'est ainsi qu'on peut légitimement classer parmi les cholines (et M<sup>me</sup> de Lestrangle et M<sup>lle</sup> Jeanne Lévy l'ont considéré comme tel) le chlorométhylate de méthyl-éphédrine.

#### c) *Esters de formule complexe*

Enfin, il est des esters de la choline à formule beaucoup plus complexe.

L'un des plus intéressants, au point de vue biologique, est assurément le groupe des lécithines, dans lequel la choline est estérifiée par l'acide phosphorique, lequel est relié par une autre fonction ester à une molécule de glycérine dont les deux autres fonctions alcooliques sont, à leur tour, estérifiées par des acides gras.

Il n'est pas jusqu'aux glucosides qui ne puissent renfermer des cholines dans leur groupement prosthétique. C'est ainsi que la sinalbine, ou plutôt le sinalboside, de la moutarde blanche est un glucoside dérivé de la sinapine ou ester sinapique de la choline.

\* \* \*

On voit que nous avons insisté, dans ce très court aperçu chi-

mique, sur les esters de la choline, car ils constituent certainement l'un des groupes de dérivés de ce corps les plus intéressants du point de vue biologique.

Il convient, d'ailleurs, de rapprocher de ce groupe différents corps à fonction ammonium quaternaire, parmi lesquels la neurine, qui est un hydrate de triméthylvinyl ammonium, et la bétaine.

Quant à la muscarine, longtemps considérée comme l'aldéhyde correspondant à la bétaine, elle ne saurait correspondre à cette formule d'après les récents travaux de King.

Un dernier point très intéressant de cette chimie des cholines, c'est que le noyau ammonium lui-même, qui semble constituer la base même de la molécule cholinique, peut être substitué par des groupements équivalents dont les dérivés, et, en particulier, les esters acétiques, possèdent des propriétés physiologiques très voisines de celles des dérivés choliniques. C'est ainsi qu'on peut remplacer le noyau ammonium par des groupements phosphonium, stibonium, arsonium, etc. Il y a là une constatation du plus haut intérêt pharmacodynamique.

Parmi les nombreuses propriétés chimiques intéressantes de la choline, la plus caractéristique est assurément la réaction qu'elle donne avec la liqueur iodo-iodurée pour fournir des cristaux d'iodure d'iodhydrate de choline, connus sous le nom de cristaux de Florence.

Les esters de la choline que nous étudierons dans ce travail ne donnent pas cette réaction. Il faut les hydrolyser, ce qui est, d'ailleurs, facile, pour mettre en évidence leur noyau cholinique par la réaction de Florence.

Une autre propriété intéressante de ces esters de la choline, c'est leur *précipitation par l'acide phosphotungstique*. Cette réaction a été utilisée par Viale dans ses recherches pour distinguer la substance vagale (qui ne précipiterait pas par ces réactifs) de l'acétylcholine (qui est insolubilisée par eux).

Ces combinaisons phosphotungstiques ont été également employées par Lematte, Boinot, Kahane et M<sup>me</sup> Kahane pour le dosage respectif des esters de la choline et de la choline provenant de leur hydrolyse, dans les solutions où ils se trouvent simultanément.

Ces derniers travaux nous amènent à envisager très rapidement la question de la synthèse et de l'hydrolyse des esters de la choline, parce que ces questions ont un intérêt direct pour certaines des recherches biologiques que nous allons rapporter dans ce livre.

## B. — SYNTHÈSE ET HYDROLYSE IN VITRO DES ESTERS DE LA CHOLINE, EN PARTICULIER DE L'ACÉTYLCHOLINE

### 1<sup>o</sup>. — SYNTHÈSE DES ESTERS DE LA CHOLINE

La préparation des esters de la choline présente des difficultés qui n'ont été résolues qu'assez récemment. Depuis les premières recherches de Baeyer, la plupart des auteurs qui ont étudié ces corps ne se sont pas servi de substances pures. Leur technique, en effet, consistait à préparer les sels d'or ou de platine des éthers-sels de la choline, puis à déplacer le métal lourd par l'hydrogène sulfuré, de façon à étudier les propriétés chimiques ou physiologiques de l'ester resté en solution. Après Baeyer, Nothnagel a préparé ainsi le chloraurate et le chloroplatinate d'acétylcholine ; de même Ewins, lors de ses recherches sur les principes actifs de l'ergot de seigle. Enfin, dans leurs premières expériences si importantes, poursuivies de 1906 à 1910, Hunt et Taveau ont employé les mêmes procédés de synthèse.

En 1914, E. Fourneau et Harald J. Page ont publié une technique simple et pratique de préparation des esters de la choline, dont le principe général consiste à chauffer un ester du chloro-éthanol, du bromo-éthanol ou de l'iodo-éthanol avec la triméthylamine en solution benzénique.

Pour obtenir l'acétylcholine, par exemple, ces auteurs préparent l'éther acétique du chloro-éthanol en faisant agir le chlorure d'acétyle sur la monochlorhydrine du glycol. Ayant ainsi obtenu l'acétylchlorhydrine du glycol, ils la font réagir sur la tri-

méthylamine en solution benzénique dans un tube scellé à 100°.

Si nous rappelons ces points d'histoire de la synthèse des esters de la choline, c'est qu'ils ont une certaine importance pour interpréter les divergences constatées entre les recherches antérieures à la publication de bonnes techniques et celles qui sont postérieures à ces descriptions. Par exemple, Hunt et Taveau, Dale et ses collaborateurs considèrent la formylcholine comme étant infiniment moins active que l'acétylcholine sur le cœur et les vaisseaux. Or, ayant eu l'occasion d'explorer les effets pharmacodynamiques d'une formylcholine correctement préparée, nous l'avons trouvée d'activité sensiblement égale à l'acétylcholine (v. page 30). Nous ne voyons d'autre raison que des différences dans les procédés de synthèse pour expliquer nos divergences sur ce point avec les auteurs américains et anglais.

Un autre exemple peut être fourni par l'étude de la méthylacétylcholine, qui a été effectuée par Reid Hunt. Cet auteur a montré que ce dérivé cholinique était très actif en administration intraveineuse, sous-cutanée ou digestive. Par la voie intraveineuse, il le trouve même nettement plus actif que l'acétylcholine. Or, l'école allemande (Karrer et ses collaborateurs, Gordonoff), dans des recherches sur les cholines protéinogènes, a étudié les effets cardio-vasculaires de l'acétylalanylcholine racémique, qui est identique à la d-l-méthylacétylcholine : Gordonoff injecte au lapin, par voie intraveineuse, jusqu'à 0 gr. 025 par kilogramme d'acétylalanylcholine sans observer le moindre effet cardio-vasculaire, ni salivaire, ni pupillaire. Karrer et ses collaborateurs, de leur côté, trouvent que ce même corps est actif, mais mille fois moins que l'acétylcholine, sur le cœur.

Nous avons repris, à notre tour, cette question, et, avec la méthylacétylcholine que nous possédons, nous confirmons pleinement les travaux de Reid Hunt : il s'agit bien d'une substance encore plus puissante que l'acétylcholine par voie intraveineuse, et possédant une activité infiniment plus marquée en administration sous-cutanée et digestive (v. pages 33, 51 et 56).

## 20. — HYDROLYSE DES ESTERS DE LA CHOLINE

Comme tous les éthers-sels, les esters de la choline sont rapidement hydrolysés en solution aqueuse, avec libération de la choline, d'une part, de l'acide estérifiant, de l'autre. La rapidité de l'hydrolyse varie très légèrement avec le pH du milieu et suivant l'halogène fixé au dérivé cholinique. C'est ainsi que Fourneau et H.-J. Page ont constaté que les chlorures de ces esters sont plus stables que les iodures.

Tout récemment, L. Lematte, G. Boinot, E. Kahane et M<sup>me</sup> Kahane ont publié un procédé chimique pondéral, basé sur la calcination des précipités phosphotungstiques des éthers-sels de la choline, pour préciser leur dégradation en solution aqueuse.

Cette technique permet d'apprécier, par exemple, la décomposition de l'acétylcholine même lorsqu'elle figure dans un milieu complexe, masquant l'acide acétique libéré au simple titrage acidimétrique.

Depuis longtemps, d'ailleurs, l'expérimentation nous avait montré l'impossibilité de poursuivre des recherches physiologiques avec des solutions d'acétylcholine préparées longtemps à l'avance, par suite de l'état de dégradation rapide de l'ester renfermé dans ces solutions. Cette hydrolyse, comme l'ont montré Fourneau et Page, est également importante, même en solution dans l'alcool éthylique, pour les éthers-sels de la choline dont la chaîne linéaire est courte. C'est ainsi que le chlorure d'acétylcholine n'est pas stable en solution dans l'alcool éthylique, alors que le chlorure de laurylcholine, par exemple, s'y conserve.

Tout récemment, on a, de différents côtés, étudié la stabilisation des esters de la choline dans divers solvants synthétiques pouvant être injectés chez l'homme. Lematte, Boinot et Kahane ont ainsi recherché la conservation des solutions d'acétylcholine dans toute une série de solvants organiques : monoacétine du glycol, de la glycérine, lactate d'éthyle, diéthylèneglycol, etc.

Ces dernières recherches présentent un intérêt médical, puisqu'elles permettent de préparer des solutions stables d'acétylcholine dans des solvants anhydres.

### C. — *APERÇUS PHARMACODYNAMIQUES SUR LE GROUPE DES CHOLINES*

Comme nous l'avons annoncé dans l'avant-propos de ce livre, nous serons brefs sur les données pharmacodynamiques concernant le groupe des cholines.

En raison des propriétés physiologiques multiples de ces corps, les tests les plus divers ont été utilisés pour apprécier les modifications apportées à l'activité biologique des cholines, par les substitutions introduites dans leur molécule.

#### 1<sup>o</sup>. — RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ DES DÉRIVÉS CHOLINIQUES

Dans un premier groupe d'études, Reid Hunt et Taveau se sont préoccupés des variations de la toxicité de certains dérivés choliniques en fonction de leur structure. Leurs expériences ont été poursuivies sur la souris, et ils ont établi des tableaux comparatifs entre les doses mortelles, évaluées en milligrammes, de dérivés choliniques par gramme de souris, d'une part, et, d'autre part, le poids moléculaire des substances employées.

Le principal intérêt de ces premières recherches, c'est de montrer qu'il n'y a pas de rapport direct entre la dose toxique et les autres propriétés pharmacodynamiques des dérivés de la choline. C'est ainsi, par exemple, que l'acétylcholine, qui est 100.000 fois plus active que la choline sur la pression artérielle, n'est que trois fois plus toxique qu'elle.

D'autre part, on peut adresser des critiques à la voie d'introduction employée, car certains esters choliniques voient leur activité très modifiée par l'injection sous-cutanée, alors que d'autres, telle la méthylacétylcholine, semblent agir par cette voie d'une façon presque aussi intense que par administration intraveineuse.

## 2°. — RECHERCHES SUR LES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DES DÉRIVÉS CHOLINIQUES

L'intensité de l'action cardio-vasculaire des dérivés choliniques est telle que celle-ci a généralement servi de pierre de touche pour apprécier l'importance qualitative ou quantitative des modifications physiologiques apportées par des changements chimiques dans la molécule des dérivés choliniques étudiés.

A la suite des belles recherches de Desgrez et Chevalier, montrant, en 1902, l'action hypotensive de la choline, puis de la découverte par R. Hunt et Taveau du pouvoir hypotenseur considérable de l'acétylcholine (1906), Dale et son école ont montré que, d'une façon générale, les dérivés choliniques possèdent tout à la fois des propriétés muscariniques et nicotiniques : cela signifie qu'ils ont sur le cœur et sur le système nerveux autonome des effets assez semblables à ceux que provoque l'administration de la muscarine et de la nicotine.

Le critérium de l'action « muscarine », c'est la chute de pression artérielle, entravée par une faible quantité d'atropine, mais se manifestant encore après une forte dose de nicotine.

Le critérium de « l'action nicotine stimulante », c'est l'hypertension déterminée par l'injection du produit étudié chez un animal décapité et atropinisé, hypertension empêchée par une forte quantité de nicotine.

Enfin le critérium « de l'action nicotine paralysante », c'est l'abolition de l'hypertension déterminée par de faibles doses de nicotine ou d'iodure de tétraméthylammonium, alors que persiste la sensibilité à l'action hypertensive de l'adrénaline.

Ces critères que, depuis les recherches de Dale, on a admis tout au moins de façon provisoire, et qui sont sujets à bien des critiques, permettent cependant de suivre les changements des propriétés pharmacodynamiques apportés par diverses substitutions dans la molécule de la choline.

C'est ainsi qu'on peut, d'après Dale, ranger les différents esters de la choline d'après la valeur respective de leurs effets nicotiniques et muscariniques.

Sur ces bases, R. Hunt et Taveau ont pu établir une première loi fondamentale : celle de l'accroissement de l'activité des cholines par leur estérification acétique.

Le deuxième fait saillant, c'est que, dans la série des esters à chaîne carboxylée linéaire, l'effet muscarinique décroît avec la longueur de la chaîne. Ainsi, par exemple, l'acétylcholine a sur la tension artérielle une action dépressive 100.000 fois plus forte que la choline elle-même. Son homologue immédiatement supérieur, la propionylcholine, n'a plus qu'un effet 100 fois supérieur à celui de la choline. Enfin, l'homologue suivant, la butyrylcholine, possède une action encore plus faible. Son isomère, l'isobutyrylcholine, a un effet cependant plus fort.

Une troisième donnée générale, bien mise en lumière par M<sup>me</sup> de Lestrangé et M<sup>lle</sup> Jeanne Lévy, c'est l'inhibition de l'effet « muscarine » par un noyau aromatique situé au voisinage immédiat de la fonction alcoolique.

Nous ne pouvons multiplier les exemples de ces recherches pharmacodynamiques véritablement passionnantes. Leur étendue dépasserait singulièrement le cadre de ce mémoire.

### 3<sup>o</sup>. — RECHERCHES SUR L'ACTION SUR LES MUSCLES LISSES DES DÉRIVÉS CHOLINIQUES

Parmi les autres procédés employés dans l'étude pharmacodynamique des dérivés choliniques, il convient encore de citer les travaux d'Abderhalden, Piffard, Paffrath et Sickel concernant l'action d'esters très variés étudiés sur l'intestin isolé.

\* \* \*

De l'ensemble de ces recherches, nous voulons souligner surtout une *conclusion* : c'est que, parmi les différents dérivés de la choline, seuls quelques esters possèdent une action physiologique très supérieure aux autres. C'est ainsi, par exemple, que l'acétylcholine, la formylcholine, la méthylacétylcholine se distinguent nettement des autres par l'intensité de leurs effets vagomimétiques.

Le deuxième point à retenir de ces études pharmacodynamiques, c'est qu'à côté des cholines à effet muscarinique ou, plus simplement, fortement hypotensives, il existe des cholines à action nicotinique excitante qui sont essentiellement hypertensives.

Dans ce travail, *nous nous occuperons uniquement des dérivés choliniques de la première série, c'est-à-dire des esters de la choline à effet vagomimétique.*

---

### III

## RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ANIMAL

Nos travaux sur les propriétés physiologiques de quelques dérivés de la choline ne sont pas seulement consacrés à l'étude de leur action cardio-vasculaire, qui est la plus connue, pour certains d'entre eux tout au moins. Ils comportent aussi celle de l'ensemble de leurs effets sur les autres appareils, en particulier sur la respiration, sur l'appareil neuro-musculaire, sur les sécrétions, sur le sang et l'équilibre humoral.

Nous exposerons successivement le résultat de nos expériences dans ces divers domaines, apportant un certain nombre de faits originaux, tels que : *l'action cardio-vasculaire* de divers dérivés choliniques nouvellement étudiés par nous ; *le mécanisme de certaines modalités de ces effets vasculaires*, éclairé par l'étude de substances synergiques ou antagonistes, ou par des techniques spéciales ; *l'action respiratoire* des dérivés de la choline et l'essai d'interprétation de ces effets.

Après avoir étudié l'action des dérivés choliniques sur chaque appareil en particulier, nous terminerons ce chapitre par une *vue d'ensemble sur le mécanisme général* de ces effets pharmacodynamiques.

### A. — ÉTUDES SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Nous allons exposer d'abord une des propriétés capitales des dérivés de la choline que nous étudions : leur effet sur la pression artérielle. Les corps que nous avons en vue ont tous une action hypotensive marquée.

L'effet dépresseur est le phénomène cardio-vasculaire le plus saillant ; nous l'exposerons en premier lieu.

Mais il n'est que la résultante d'actions complexes sur les vaisseaux et sur le cœur : étudiant ensuite ces effets vasculaires et cardiaques, nous pourrions préciser quelle part leur revient dans l'hypotension produite, et, par conséquent, pénétrer en partie le mécanisme de celle-ci.

#### 1° EFFETS DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'action hypotensive réalisée diffère essentiellement selon la voie d'introduction du produit à étudier.

Nous avons effectué presque tous nos essais sur le chien, exceptionnellement sur le lapin, et nous avons opéré :

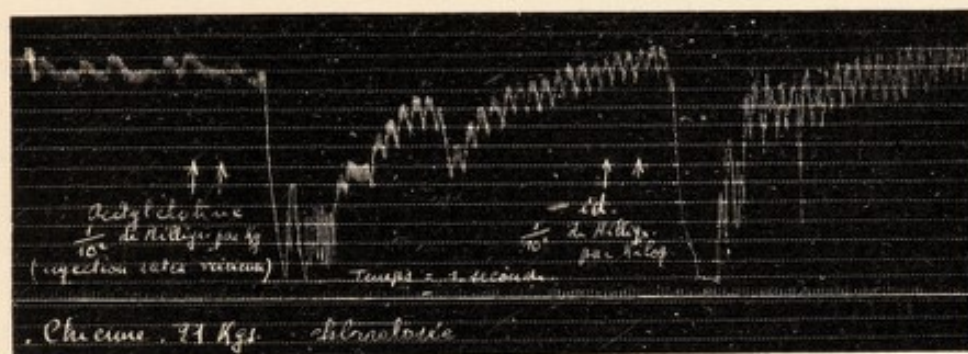
- par voie intraveineuse,
- par voie sous-cutanée,
- par voie digestive (en introduisant *directement* le corps à étudier dans le jéjunum).

## A) VOIE INTRAVEINEUSE

## 1. — ACÉTYLCHOLINE

C'est Hunt et Taveau qui, dès 1906, ont mis en évidence une des propriétés capitales de l'acétylcholine : *elle abaisse fortement la pression artérielle.*

Lorsqu'on introduit par voie intraveineuse, *chez le chien*, à des doses de l'ordre de un dixième de milligramme par kgr.,



TRACÉ 1. — Chienne, 21 kgs. Anesthésie à la chloralose. Temps exprimé en secondes. Pression artérielle dans la carotide. L'injection intraveineuse de  $\frac{1}{10}$  de mgr. d'acétylcholine par kgr. détermine une chute immédiate, profonde de la pression artérielle, sans hypertension compensatrice consécutive. Une nouvelle injection d'une dose semblable produit la même hypotension, sans accumulation ni accoutumance.

le chlorhydrate d'acétylcholine, on provoque une chute quasi immédiate de la tension artérielle (v. *tracé n° 1*).

Chez le chat, des quantités absolument infimes d'acétylcholine déterminent le même effet, puisque Dale, à la dose de deux millièmes de mgr., provoque déjà un abaissement net de la pression artérielle, et indique comme quantité minima efficace celle de un millième de mgr. par kilogramme.

Lorsqu'on dépasse, chez le lapin, la dose de cinquante centièmes de mgr., d'après E. Louis Backman, G. Edström, E. Grahs

et G. Altgren, on détermine une chute mortelle de la pression artérielle : ces auteurs se sont servi, dans leurs recherches, d'une acétylcholine fabriquée par une firme chimique suisse.

Dans nos propres expériences, en employant une acétylcholine très pure et fraîchement préparée, nous avons constaté qu'une dose de 20 à 30 centièmes de mgr. par kgr., injectée en cinq secondes, par voie intraveineuse, dans 2 cmc. de sérum physiologique, entraîne une hypotension artérielle mortelle chez le lapin. Les chiffres que nous publions sont donc nettement inférieurs à ceux des auteurs scandinaves.

EVOLUTION DE L'HYPOTENSION ACÉTYLCHOLINIQUE. — Si l'on se reporte à notre *tracé n° 2*, on constate que l'injection intraveineuse d'acétylcholine (0 gr. 02 par kgr., chez le chien) détermine, après un temps qui n'excède pas six secondes, une chute profonde de la pression artérielle, qui tombe presque à zéro, qui se relève ensuite légèrement pendant neuf à dix secondes, redescend encore, puis remonte progressivement pour atteindre un niveau inférieur à la moitié de la pression artérielle primitive.

Pendant la première phase de l'hypotension, qui dure trente-cinq secondes environ, on observe de très fortes dénivellations systo-diastoliques et un certain degré d'arythmie. Puis, brusquement, vers deux minutes quinze secondes, le tracé reprend une allure régulière, montrant les oscillations du premier et du deuxième degré, et indiquant toujours une pression artérielle considérablement diminuée.

Comment interpréter un tel tracé ?

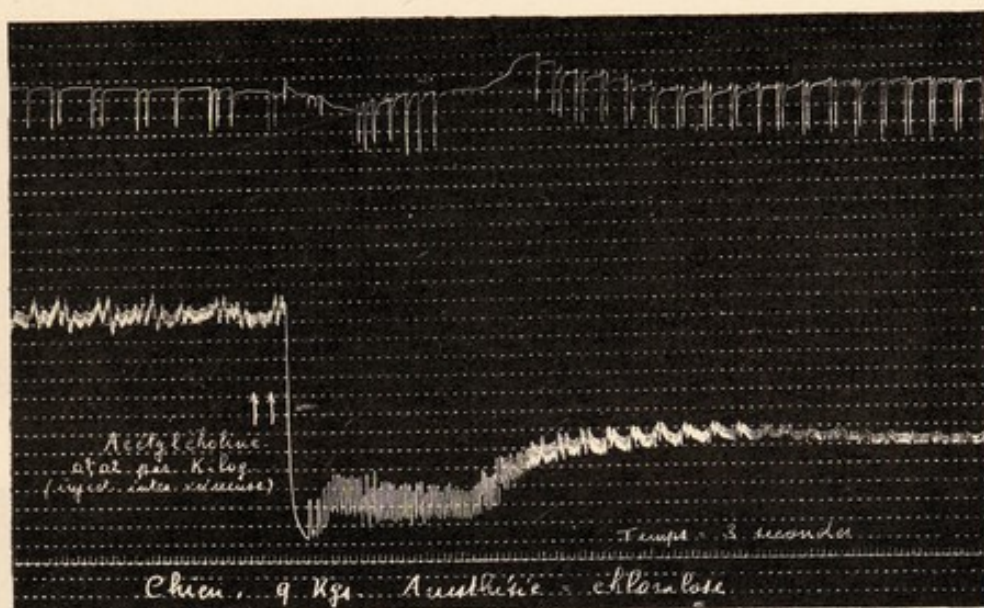
L'unanimité des expérimentateurs est d'accord pour admettre que l'hypotension brutale ainsi déterminée par l'acétylcholine relève à la fois du ralentissement du cœur, qui peut aller jusqu'à l'arrêt temporaire de cet organe, et d'une vaso-dilatation intense.

Or, nous voyons sur le graphique n° 2 ce phénomène capital, *c'est que l'effet vaso-dilatateur qui se traduit par un abaissement de la pression artérielle dure beaucoup plus longtemps que l'action sur le cœur*. Cette remarque sera confirmée, comme nous le verrons plus loin, lorsqu'on étudie comparativement l'effet hypotenseur de l'acétylcholine après administration sous-cutanée et intraveineuse.

L'injection d'acétylcholine n'entraîne pas de tachysynéthis.

Sur le tracé n° 1, on constate que l'administration intraveineuse répétée d'une dose suffisante de ce corps détermine chaque fois une réaction identique. Ce résultat est entièrement conforme aux lois de A.-J. Clark.

Un autre phénomène, absolument constant, mérite d'être



TRACÉ 2. — Chien 9 kgs, chloralose.

Injection intraveineuse de 0 gr. 02 d'acétylcholine par kgr.

En haut : respiration. En bas : pression artérielle dans la fémorale.

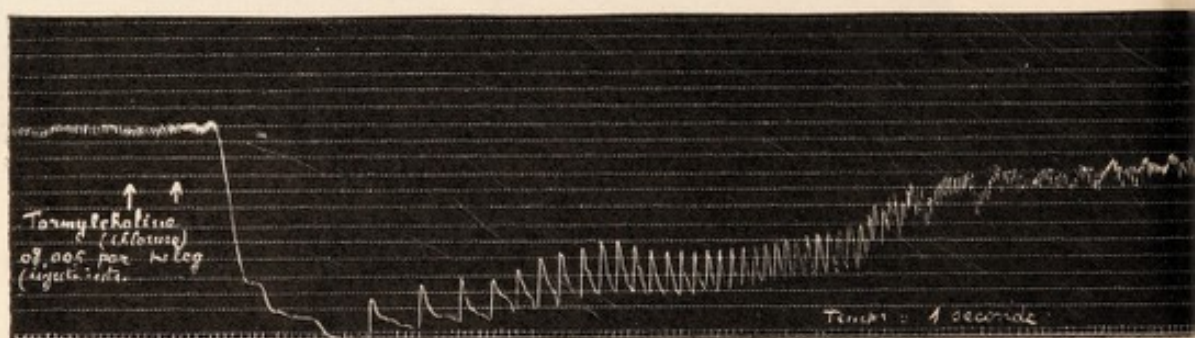
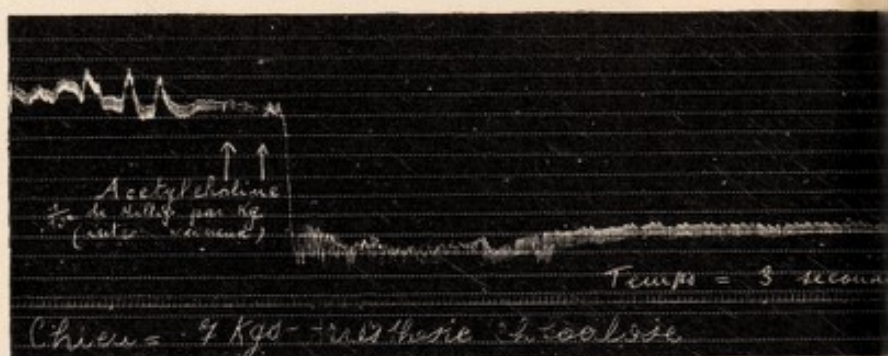
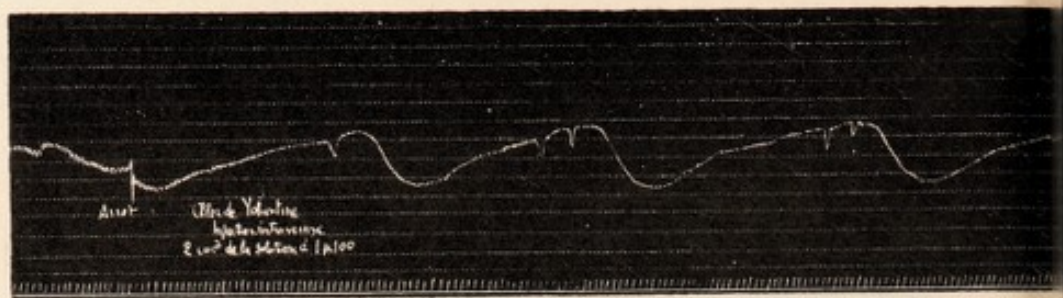
De gauche à droite, on constate :

La chute brusque de la pression artérielle (effet vagal sur le cœur) ;

La période « cardiaque » de cette hypotension ;

La fin de la période « cardiaque », à laquelle succède l'hypotension par vaso-dilatation.

signalé. Que ce soit sur le chien (*tracé n° 2*) ou chez le lapin, pendant la phase « cardiaque » de l'hypotension acétylcholinique on remarque toujours, *entre la quinzième et la quarantième seconde*, un relèvement léger de la pression artérielle, qui est peut-être sous la dépendance d'une adrénalino-sécrétion déclenchée par l'hypotension, selon le mécanisme mis en évidence par Tournade et Chabrol.



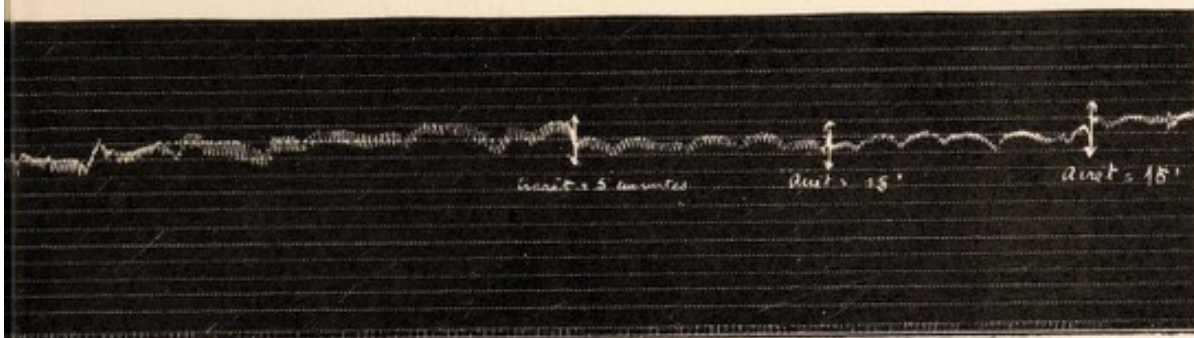
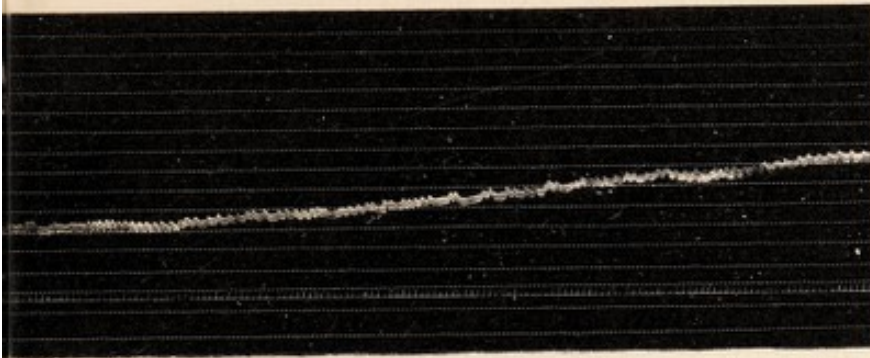
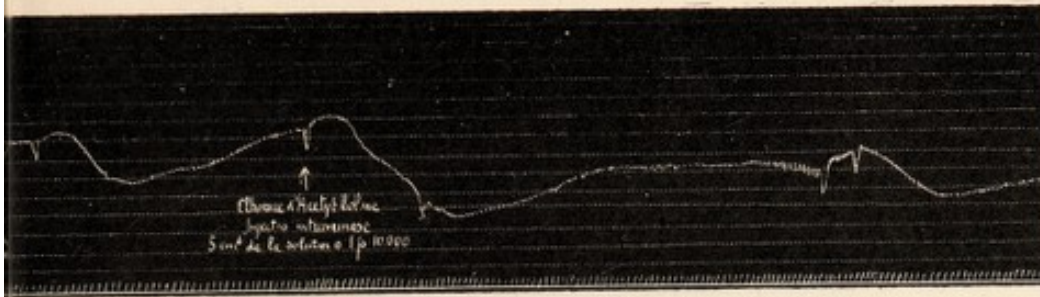
TRACÉ 3. — Chien, 10 kgs Anesthésie : chloralose. Décapsulation totale. Injection d'yohimbine, 2 mgr. par kgr. Puis injection d'1/20 de mgr. d'acétylcholine.

TRACÉ 4. — Chien, 7 kgs, chloralose. Injection intraveineuse préalable de 5 mgr. d'acétylcholine par kgr. Injection intraveineuse de 1/10 de mgr. d'acétylcholine par kgr.

TRACÉ 5. — Chien, 18 kgs, chloralose. Pression artérielle dans l'artère fémorale. Injection intraveineuse de 5 mgr. de chlorure de formylcholine par kgr. Temps = 1 seconde.

Deux expériences nous ont confirmé la réalité de cette hypothèse :

α) Nous avons opéré sur le chien après décapsulation totale (tracé n° 3). Dans ces conditions, l'injection intraveineuse de 1/20



pression artérielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
par kgr.

de *yohimbine* par kgr. Pression artérielle dans la fémorale. Temps : 3 secondes.

exprimé en secondes.

de mgr. d'acétylcholine par kgr. détermine l'hypotension immédiate habituelle. Mais, par contre, la pression artérielle remonte ici lentement, progressivement, sans présenter le relèvement brusque et transitoire, suivi d'une réascension plus lente,

définitive, qu'on observe d'habitude sur le chien normal.

β) D'autre part, nous avons répété une expérience de MM. M. Loeper et M. Lemaire, qui mettent à profit l'inversion des effets vasculaires de l'adrénaline par l'yohimbine (Raymond-Hamet). Chez le chien ayant reçu 5 mgr. d'yohimbine par kgr., par la voie intraveineuse, l'injection d'acétylcholine entraîne une hypotension très particulière (*tracé n° 4*). Non seulement le relèvement passager consécutif n'est pas observé ici, mais, de plus, la remontée de la pression artérielle *est extrêmement retardée*. Elle se fait lentement, sans à-coups, et pendant un temps très long (plus de treize minutes sur notre tracé).

Par conséquent, les effets de l'adrénaline étant inversés par l'yohimbine, le relèvement rapide et passager que nous attribuons à une décharge adrénalinique ne se produit pas.

Mais il y a plus : l'hypotension acétylcholinique consécutive à une injection intraveineuse est ici extrêmement prolongée ; elle l'est bien davantage que dans le cas précédent où l'adrénaline est supprimée par surrénalectomie double, mais non inversée ; aussi, peut-être, est-on autorisé à voir là l'addition des effets de l'acétylcholine et de ceux, inversés, d'une adrénalino-sécrétion, dont ces deux expériences paraissent affirmer la réalité.

## 2. — FORMYLCHOLINE

Nous avons employé, pour nos recherches, le chlorure de formylcholine. Contrairement à ce qui a été observé par Hunt, nous avons trouvé que l'action sur la pression artérielle de ce dérivé de la choline était à peu près égale à celle de l'acétylcholine.

α) Dans l'expérience reproduite sur le *tracé n° 5*, nous injectons dans la veine une *très forte dose* de formylcholine (5 mgr. par kgr.).

Quatre à cinq secondes après la fin de l'introduction de la drogue, la pression artérielle tombe brusquement à zéro. Elle se relève ensuite lentement, pendant quatre-vingt-dix secondes environ, à la faveur de pulsations lentes et espacées, entraînant de hautes dénivellations systo-diastoliques.

Puis, soudainement, à la fin de la deuxième minute, l'effet vagal sur le cœur cesse. Le tracé reprend une allure régulière, mais la pression reste basse durant une minute encore, pendant laquelle elle remonte lentement pour retrouver son niveau primitif à la fin de la troisième minute.

C'est là, en somme, une courbe très analogue à celle obtenue par l'acétylcholine, avec les deux périodes successives de l'hypotension : phase cardiaque d'abord, puis phase liée à la seule vaso-dilatation périphérique, qui persiste alors que l'effet cardiaque a cessé.

β) La formylcholine, dont l'action à doses élevées est comparable à celle de l'acétylcholine, est, comme celle-ci, active en *quantité très minime*.

Nous constatons sur le *tracé n° 6* qu'une dose de ce produit de l'ordre de 2/10 de mgr. par kgr. produit une hypotension très considérable (la pression artérielle tombe au 1/7 de sa valeur primitive), avec une courte phase cardiaque. L'injection, pratiquée ensuite, d'une quantité de l'ordre de 1/100 de mgr. par kgr. provoque encore une baisse appréciable de la pression artérielle, de 3 cm. de Hg environ.

*En résumé*, il paraît s'agir là d'une drogue ayant des propriétés physiologiques très voisines de celles de l'acétylcholine, et une activité sensiblement égale.

### 3. — ISOBUTYRYLCHOLINE

Ce corps, dont la chaîne carboxylée est beaucoup plus longue que celle de l'acétylcholine, semble posséder une action cardiovasculaire sensiblement moindre.

Injecté à doses très élevées dans les veines du chien (1 cgr. par kgr.), il détermine une hypotension importante (voir *trace n° 50*, page 121); mais, par contre, des quantités plus faibles de la drogue se montrent peu actives.

*En somme*, l'isobutyrylcholine possède une action cardio-vasculaire relativement peu importante. Nous verrons, au contraire, que son effet sur le rythme respiratoire est considérable.

## 4. — BROMOCHOLINE

Ce corps, dont nous avons étudié, parmi les premiers, les propriétés physiologiques, est doué d'une action cardio-vasculaire puissante. Il abaisse fortement, *et d'une façon très durable*, la pression artérielle. Dans l'expérience que nous reproduisons sur le *tracé n° 7*, nous injectons par voie veineuse 3 mgr. 8 par kgr. de bromure de bromocholine (0 gr. 05 à un chien de 13 kgs).

Une hypotension artérielle très intense se produit.

En seize secondes, la pression tombe à zéro. Elle se relève ensuite, avec de fortes dénivellations systo-diastoliques très lentes.

La caractéristique de l'action du bromure de bromocholine réside dans *l'intensité de son effet cardiaque* et dans la *durée considérable de celui-ci* : sur notre tracé, elle atteint quatre minutes et demie, pendant lesquelles persistent la bradycardie intense et les grandes dénivellations systo-diastoliques.

De plus, *l'action hypotensive du bromure de bromocholine est extrêmement prolongée*. L'examen de notre tracé, sur lequel de nombreux arrêts du cylindre enregistreur, immobilisé pendant cinq minutes à intervalles réguliers, ont prolongé l'expérience, montre qu'à la quarante et unième minute après l'injection, la pression artérielle n'avait pas retrouvé encore son niveau primitif : l'échelle graduée, imprimée en pointillé par l'axographe de Gautrelet, révèle qu'à ce moment il existait encore un écart de 2 cm. de Hg avec la pression initiale.

Une remarque, à ce sujet, s'impose :

Si l'effet cardiaque a un rôle important dans le déterminisme de l'hypotension produite par le bromure de bromocholine, et fait, par là même, de ce corps un produit particulièrement toxique, il ne suffit cependant pas à expliquer l'action de cette substance. En effet, si prolongé qu'il soit, cet effet cardiaque l'est encore moins que l'hypotension artérielle consécutive. De ce point de vue, la bromocholine pourrait donc être intéressante à utiliser en thérapeutique, à cause, précisément, de la longue persistance de son action hypotensive.

Mais nous verrons qu'un facteur supplémentaire important

de toxicité se surajoute en pareil cas : l'action puissante du bromure de bromocholine sur la respiration. (Voir p. 120.)

*En résumé*, la bromocholine est une drogue douée de *propriétés hypotensives énergiques*, par voie intraveineuse. Les particularités de son action résident dans :

*l'effet cardiaque intense* qu'elle produit,

*la durée très prolongée de l'hypotension* qu'elle détermine.

Ces deux derniers caractères semblent en rapport direct avec la constitution chimique de ce corps. La solidité de sa molécule rend sa désintégration très lente dans l'organisme. Elle en fait une substance d'une activité profonde et durable.

#### 5. — MÉTHYLACÉTYLCHOLINE

Le chlorure d' $\alpha$ -méthylacétylcholine a été préparé pour la première fois par G. A. Menge.

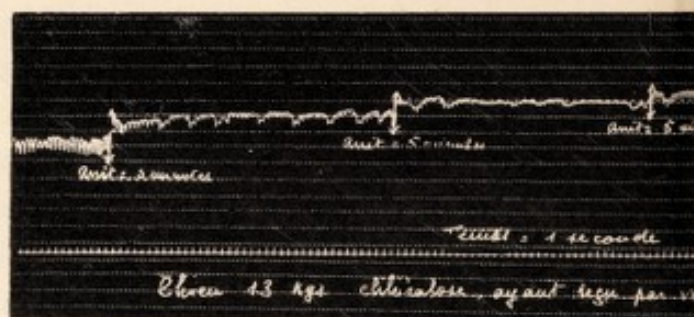
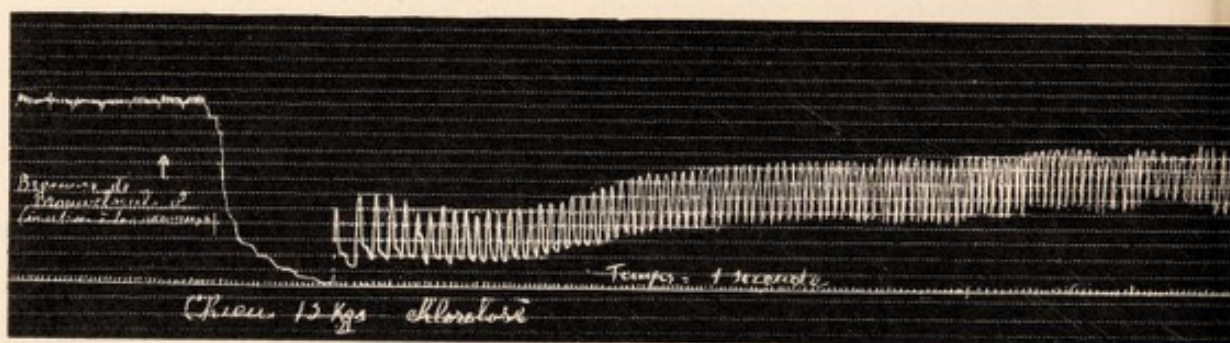
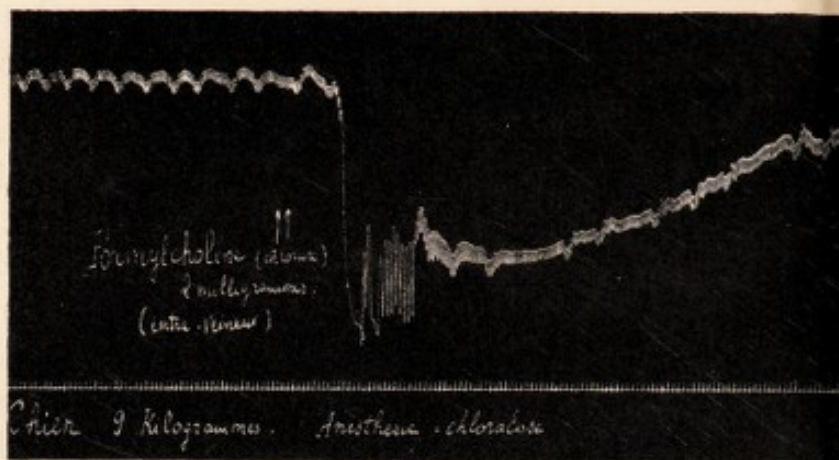
Il a été étudié par R. Hunt, qui a mis en évidence son remarquable pouvoir hypotenseur et son activité par la voie buccale.

Karrer et ses collaborateurs ont préparé, à partir de l'alanine, une  $\alpha$ -méthylacétylcholine dont les propriétés ne rappelaient en rien celles du corps employé par Menge et Hunt.

Le produit que nous avons utilisé dans nos recherches est un *bromure* d' $\alpha$ -méthylacétylcholine préparé pour la première fois par M. Ernest Kahane d'après une technique voisine de celle qui avait servi à Menge pour le *chlorure*. Il devait donc donner un corps de constitution analogue à celui qu'avait employé Hunt dans ses recherches. Effectivement, nous avons confirmé les résultats de ce dernier auteur, tout en mettant en évidence de nouvelles propriétés de l' $\alpha$ -méthylacétylcholine.

Nous n'avons pas été sans être frappés de la divergence entre les effets décrits par Karrer pour l' $\alpha$ -méthylacétylcholine et ceux qui ont été observés par Hunt et par nous-mêmes.

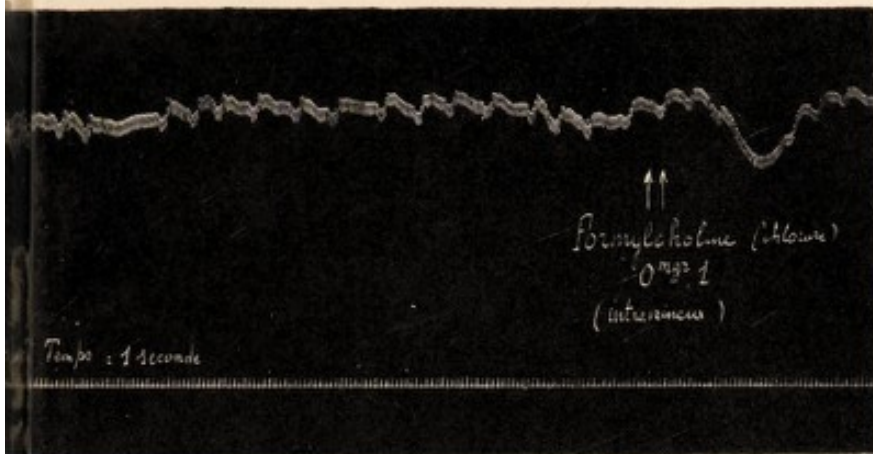
Comme suite à nos recherches pharmacodynamiques, nous nous disposons à aborder l'étude de ces différences ; nous pensions



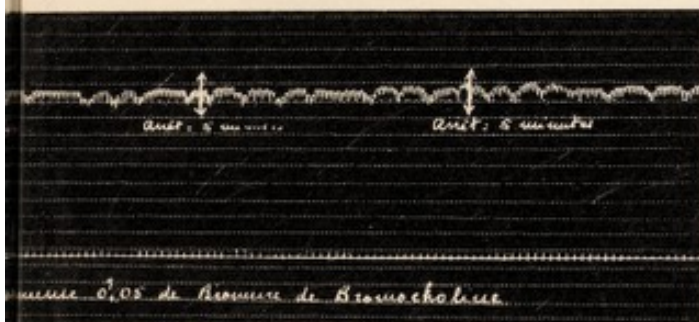
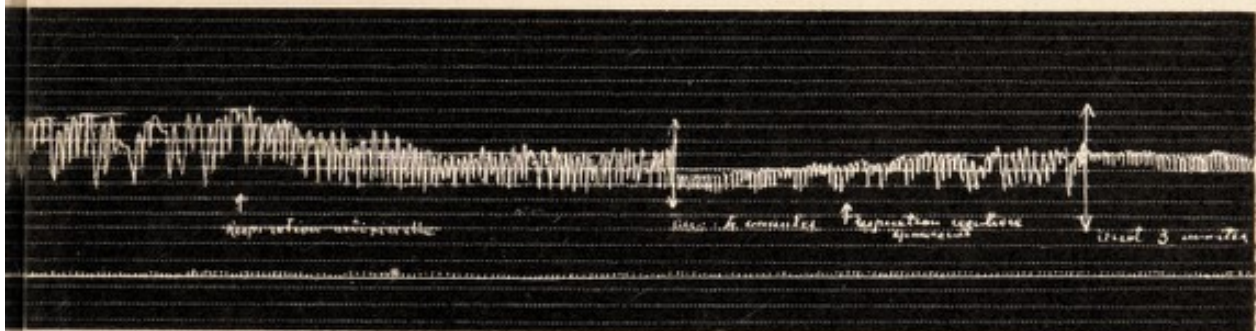
TRACÉ 6. — Chien, 9 kgs. Anesthésie : chloralose. Pression artérielle. Injection intraveineuse de 2 mgr. de *formylcholine* (chlorure). Puis

TRACÉ 7 (A et B). — Chien, 13 kgs. Anesthésie : chloralose. Pression artérielle. Injection intraveineuse de 0 gr. 05 de *bromure de bromocholine*.

qu'elles étaient peut-être attribuables au fait que l' $\alpha$ -méthylacétylcholine de Karrer, étant préparée à partir d'un acide aminé naturel, était un corps agissant sur la lumière polarisée et consti-



Tracé 6.



ans la fémorale. Temps en secondes.  
 ejection intraveineuse de 1/10 de mgr. du même corps.  
 a artérielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
 espiration artificielle à la 3<sup>e</sup> minute, cessée au bout de 5 minutes 1/2.

tuait vraisemblablement l'isomère inactif, alors que le produit  
 purement synthétique que nous avons entre les mains était le  
 racémique.

De récentes publications tendent à donner une autre explication de l'anomalie qui nous avait frappés. Il résulterait des études pharmacodynamiques de Simonart et des recherches chimiques de Major et Cline que l' $\alpha$ -méthylacétylcholine de Karrer serait la seule authentique et que le produit résultant de la synthèse de Menge serait une  $\beta$ -méthylacétylcholine.

La chlorhydrine utilisée au cours de la synthèse serait bien celle qui a été décrite par Henry et correspondrait effectivement à la formation de l' $\alpha$ -méthylacétylcholine ; mais il se produirait, au cours de l'action de la triméthylamine, une isomérisation, avec formation de la chlorhydrine dont l'union avec la triméthylamine donne la  $\beta$ -méthylacétylcholine. Major et Cline ont directement vérifié cette hypothèse en réalisant la synthèse de l' $\alpha$ - et de la  $\beta$ -méthylacétylcholine par une voie qui ne prête pas à l'isomérisation.

Les arguments de ces auteurs semblent assez convaincants. Mais, en attendant une vérification qui nous montrera peut-être que le produit employé par nous est un mélange d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -méthylacétylcholine, nous nous proposons de ne désigner la substance que nous avons utilisée, et que nous utilisons encore, que du nom de *méthylacétylcholine* (1).

\* \* \*

Ce corps présente une action cardio-vasculaire intéressante.

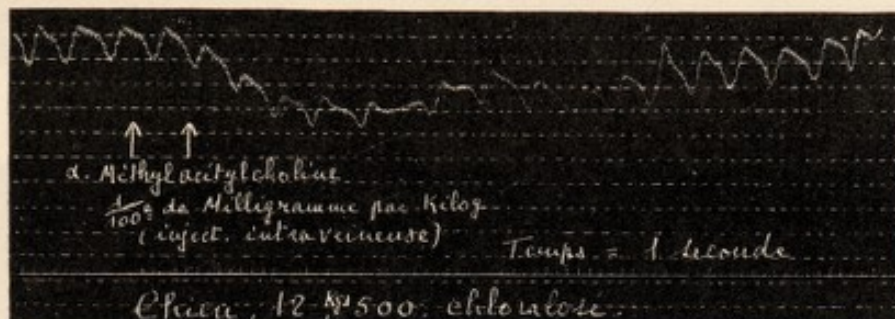
a) SON ACTIVITÉ EST CONSIDÉRABLE : Administré à de très faibles doses, chez le chien, par voie veineuse, il provoque une hypotension appréciable.

Sur notre *tracé n° 8*, l'injection de 1/100 de mgr. de méthylacétylcholine par mgr. détermine une chute de la pression artérielle de près de 3 cm. de Hg.

Celle-ci est *relativement durable*. On peut voir, en effet (fig. 8), que la tension artérielle ne remonte à son degré initial qu'à la soixantième seconde : cette durée est donc quatre ou cinq fois plus grande que celle de l'hypotension obtenue avec une même dose d'acétylcholine.

(1) Au moment où nous corrigeons les épreuves de ce livre, nous lisons un tout récent mémoire de Reid Hunt et Reushan qui confirme que la méthylacétylcholine employée par eux et par nous est une  $\beta$ -méthylacétylcholine (J. Ph. Exp. Ther., Juin 1934).

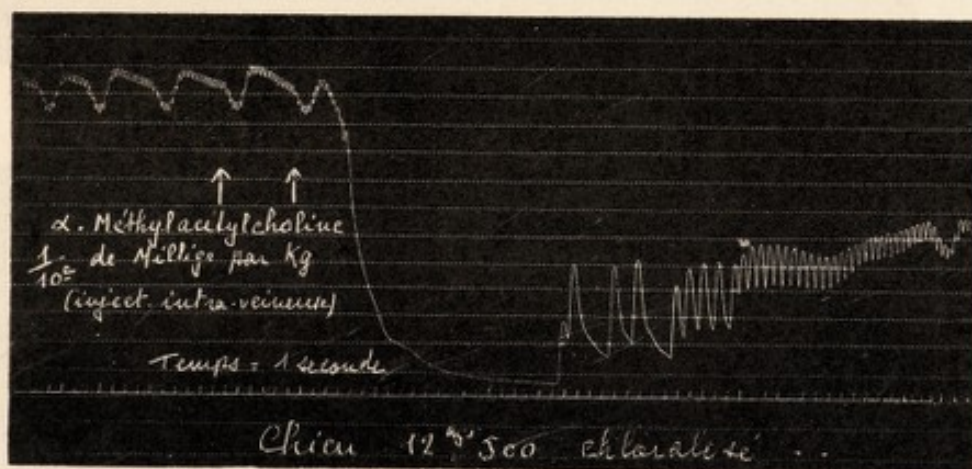
Sur notre *tracé n° 9*, l'injection intraveineuse de 1/10 de mgr. de ce corps par kgr. entraîne une chute profonde de la pression



TRACÉ 8. — Chien, 12 kgs 500, chloralose. Pression artérielle fémorale. Temps en secondes.

Injection intraveineuse de 1/100 de mgr. par kgr. de *méthylacétylcholine*.

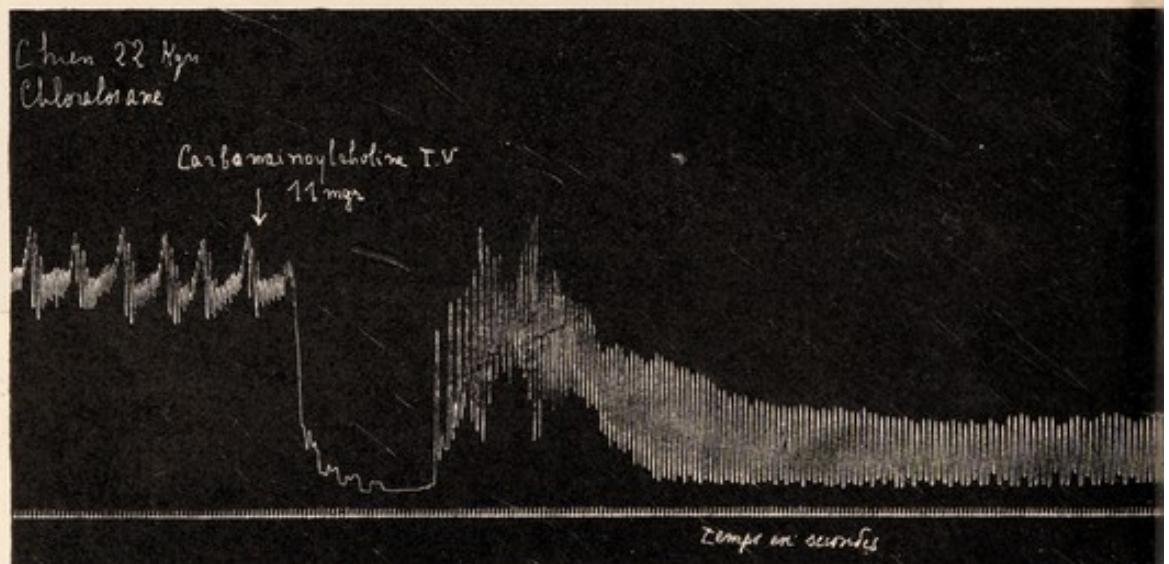
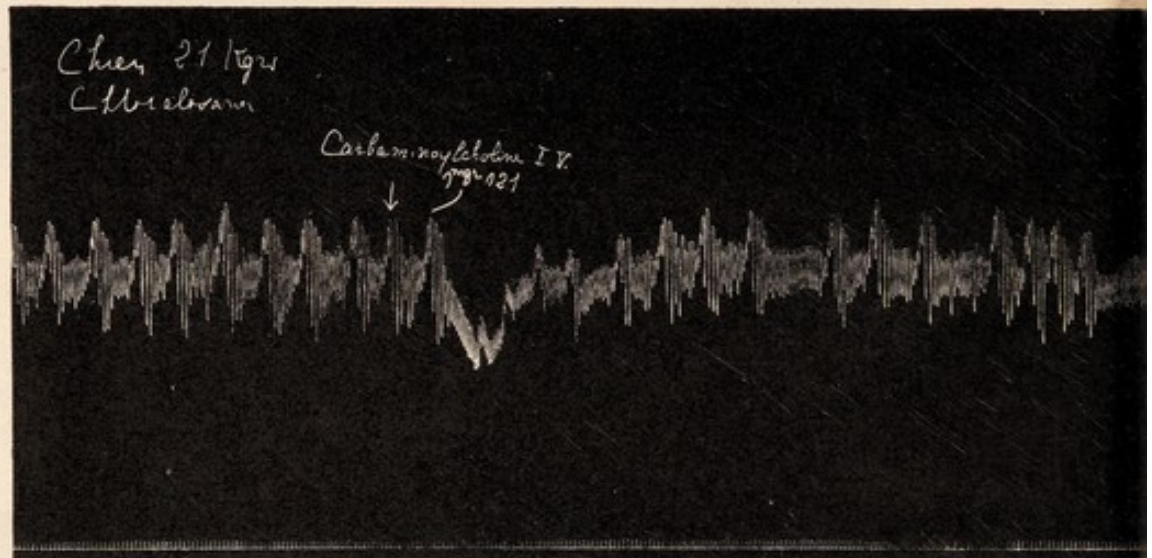
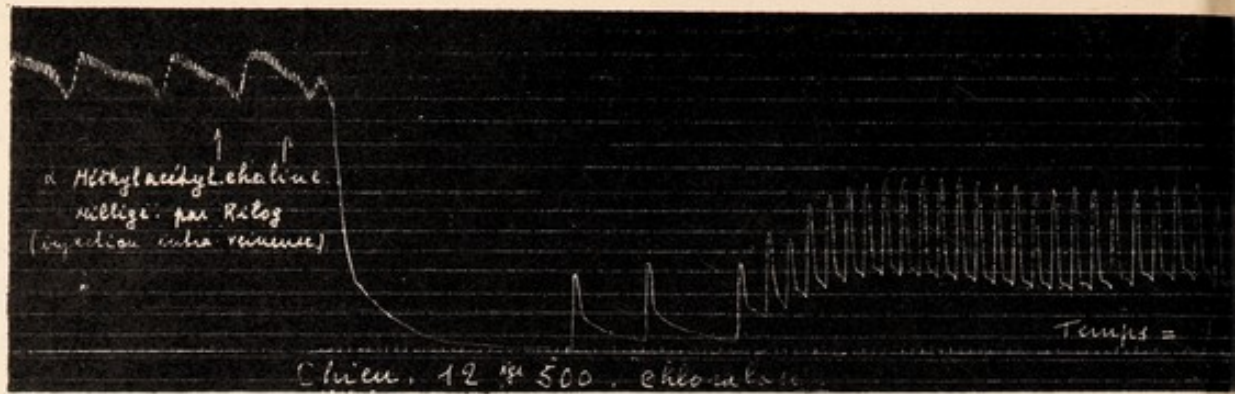
artérielle, qui tombe presque à zéro. La phase cardiaque est très courte. La réascension tensionnelle est relativement lente.



TRACÉ 9. — Chien, 12 kgs 500, chloralose. Pression artérielle fémorale. Temps en secondes.

Injection intraveineuse de 1/10 de mgr. par kgr. de *méthylacétylcholine*.

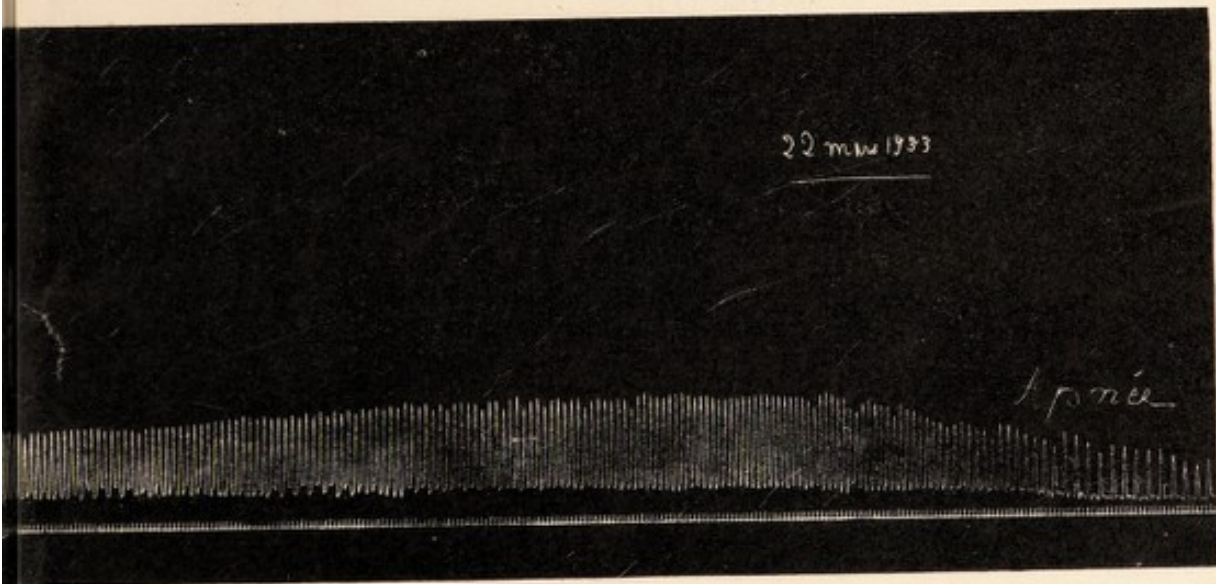
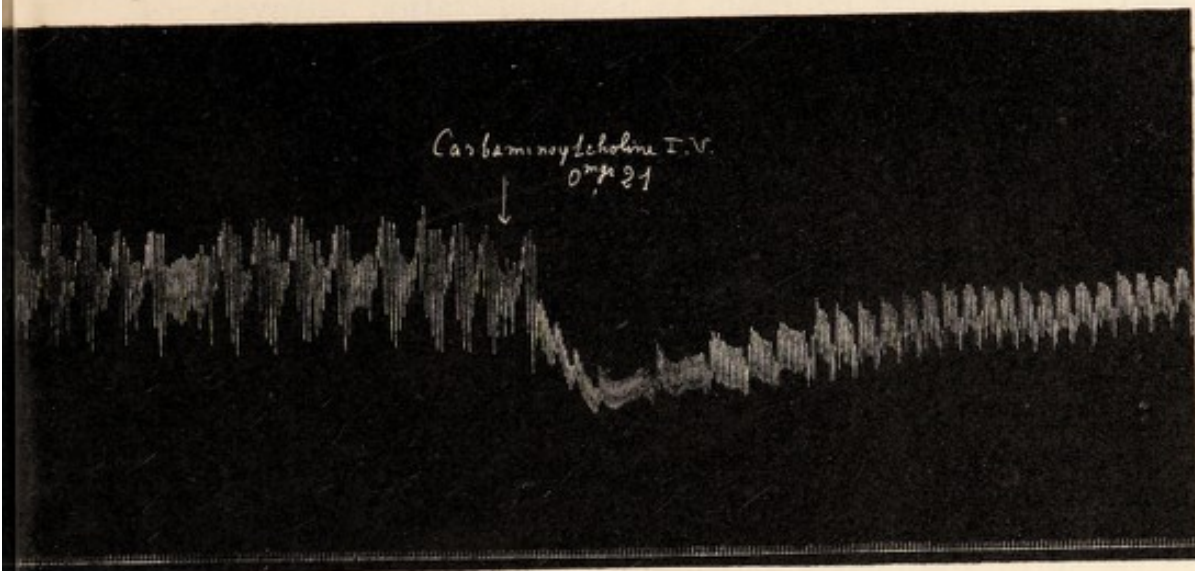
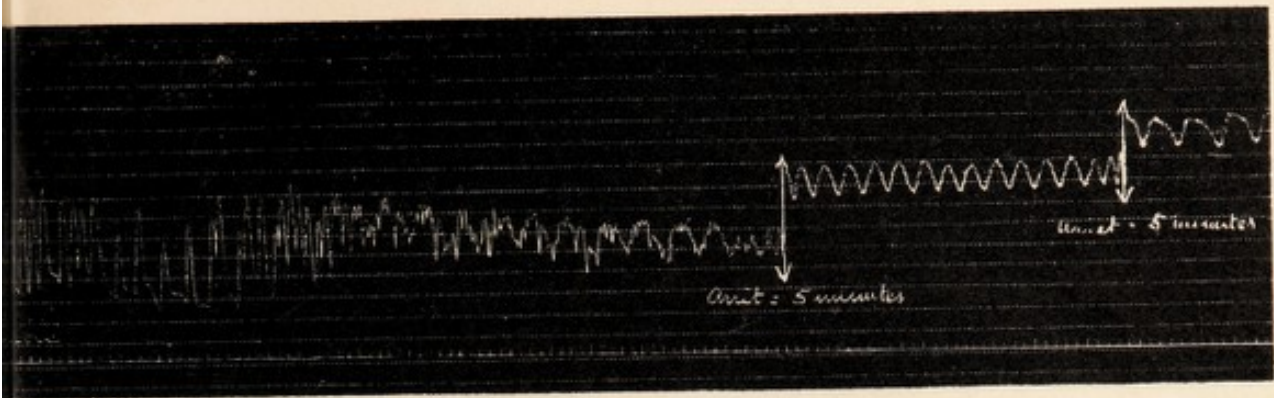
Ces deux expériences montrent la très grande activité de la méthylacétylcholine. A des doses minimales, son action sur la pression artérielle est au moins égale à celle de l'acétylcholine en intensité ; elle lui est nettement supérieure en durée.



TRACÉ 10. — Chien, 12 kgs 500, chloralose : Pression artérielle dans la fémorale. Injection intraveineuse de 1 mgr. par kgr. de méthylacétylcholine.

TRACÉ 11. — Chien, 21 kgs, chloralose. Pression artérielle dans la fémorale. Injection intraveineuse de 1/1.000 de mgr. par kgr. de carbaminoylecholine.

TRACÉ 12. — Chien, 22 kgs, chloralose. Pression artérielle dans la fémorale.



. Temps en secondes.

Temps en secondes.

Après injection de 1/100 de mgr. par kgr. du même corps.

Temps en secondes. Injection intraveineuse de 1/2 mgr. de carbaminoylcholine par kgr.

b) SA TOXICITÉ EST RELATIVEMENT PEU ÉLEVÉE (comparée en particulier à celle de la bromocholine), ou, tout au moins, la marge entre doses actives et quantités toxiques est considérable.

Sa dose mortelle, par voie veineuse chez le chien, paraît être de l'ordre de 0 gr. 01 par kgr. (v. *tracé n° 52*, p. 123). Nous avons injecté sans dommage 0 gr. 005 de méthylacétylcholine par kgr.

Le *tracé n° 10* montre les effets de l'administration intraveineuse de 1 mgr. de cette drogue par kgr. :

Sur cet enregistrement, l'injection détermine l'arrêt du cœur pendant vingt-trois secondes, avec chute de la pression à zéro. La « phase cardiaque » consécutive est prolongée; elle dure deux minutes et demie et cesse brusquement.

L'hypotension artérielle qui persiste ensuite est, également, *très durable*: quatorze minutes après l'injection, la pression est à 3 cm. 1/2 de Hg au-dessous de son niveau primitif.

*En résumé*, la méthylacétylcholine possède, par voie veineuse, une action dépressive très marquée.

Cette substance présente un grand intérêt par son *activité puissante* et ses *effets relativement durables*. Sa *toxicité*, plus considérable que celle de l'acétylcholine, *laisse cependant une marge importante entre les doses active et toxique* (1).

## 6. — CARBAMINOYLCHOLINE

La pharmacodynamie de ce corps a été étudiée récemment par Kreitmair, par Noll et par Dautrebande.

Ses effets cardio-vasculaires sont considérables, son action sur la pression artérielle, en particulier, est plus puissante que celle de tous les esters de la choline que nous venons d'étudier.

La dose de *un millième de milligramme par kgr.*, en injection intraveineuse, détermine déjà une dénivellation nette de la pression: la dose de un centième de milligramme par kgr. entraîne une hypotension nette et prolongée; la pression revient à son niveau initial vers la quatrième minute sur notre *tracé n° 11*.

(1) Ces conclusions sont développées dans la thèse de R. Lachelin (1934), inspirée par M. LÆPER et A. LEMAIRE.

Il est instructif de comparer ce dernier au tracé n° 8 qui enregistre l'action hypotensive de la même dose de méthylacétylcholine (1/100 de mgr. par kgr.).

*La toxicité de la carbaminoylcholine est très considérable. L'injection de 1/10 de mgr. par kgr., par voie veineuse, suffit à entraîner la mort.*

Notre tracé n° 12 enregistre les effets d'une injection de  $\frac{1}{2}$  mgr. de ce corps par kgr. Non seulement l'hypotension artérielle ainsi produite est brutale et immédiate, la pression tombant au voisinage de zéro, mais, de plus, surviennent des phénomènes cardiaques (bradycardie intense) et respiratoires (apnée) sur lesquels nous reviendrons.

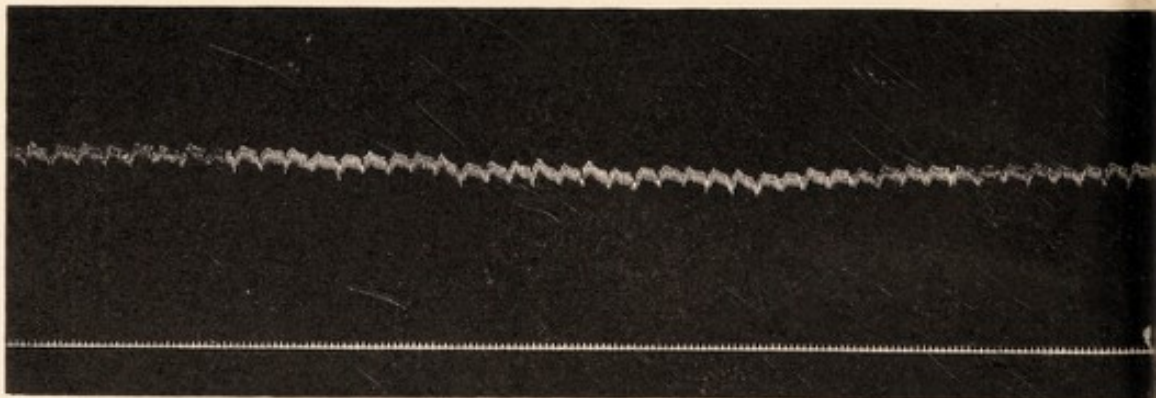
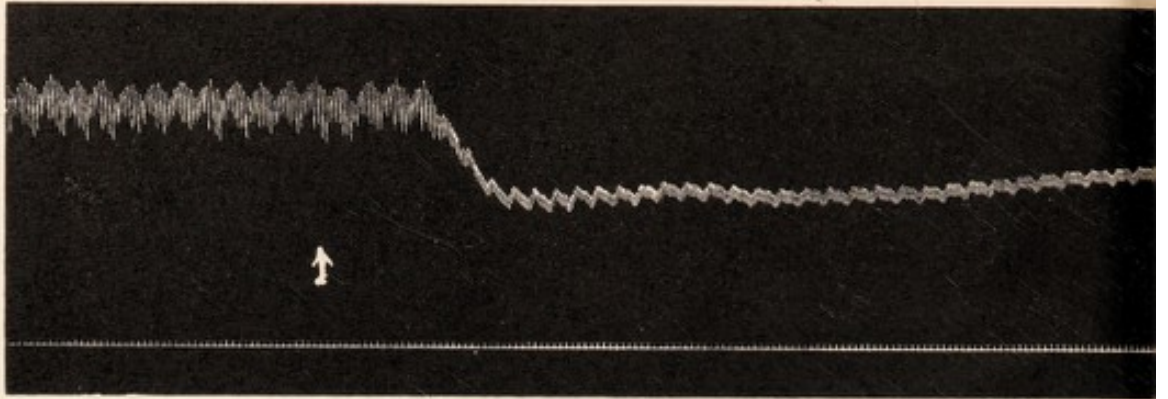
Pour ne considérer que l'action vasculaire seule, il est intéressant de rappeler que Dautrebrande a ingénieusement démontré que cet ester cholinique produit la paralysie complète du système vaso-moteur. Il a observé que, pendant l'hypotension artérielle provoquée par une dose moyenne de carbaminoylcholine, l'excitation du réflexe sino-carotidien par l'occlusion et la désocclusion des carotides demeure sans action ; de même l'injection d'adrénaline est, dans ces conditions, inopérante.

*En résumé, l'action de la carbaminoylcholine sur la pression artérielle est remarquable par sa puissance, supérieure à celle des autres esters de la choline actuellement connus. Mais c'est un corps très toxique pour le cœur et les centres respiratoires.*

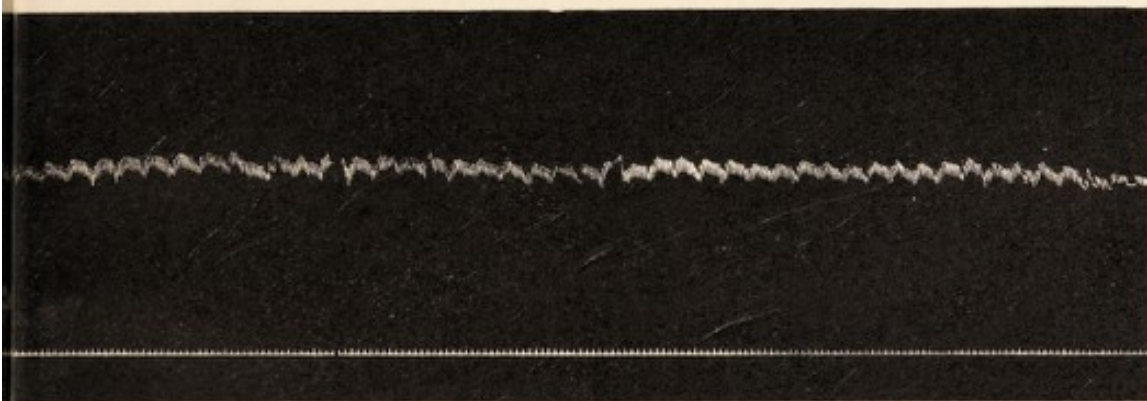
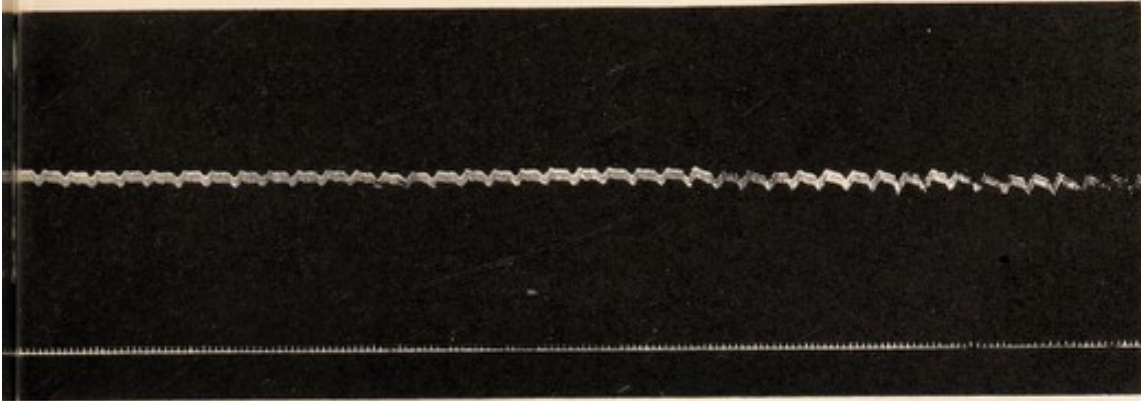
#### B) VOIE SOUS-CUTANÉE

Il est particulièrement instructif de comparer les variations obtenues dans la chute de la pression artérielle suivant la voie d'introduction de la substance étudiée.

Nous allons faire ce parallèle entre l'action par injection sous-cutanée et celle par voie intraveineuse à propos de l'acétylcholine, de la méthylacétylcholine et de la carbaminoylcholine. Mais, à quelques variantes près, la comparaison est semblable pour les autres dérivés de la choline que nous avons étudiés.



*TRACÉ 13* (A et B). — Chien, 9 kgs, chloralosé. Pression artérielle dans la fémorale.  
Noter la longue durée de l'hypotension artérielle.



le. Temps : 3 secondes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 18 d'*acétylcholine*.

## I. — ACÉTYLCHOLINE

Le *tracé n° 2*, que nous avons commenté page 27, a été enregistré par inscription de la pression artérielle au manomètre de Ludwig, sur un chien de 15 kgs (anesthésie à la chloralose), après injection *intraveineuse* de 0 mgr. 5 par kgr d'acétylcholine.

Le *tracé n° 13* a été obtenu sur un chien de 9 kgs (également anesthésié à la chloralose) avec *une dose quarante fois plus forte d'acétylcholine*, c'est-à-dire 0 gr. 02 par kgr., injectée par voie *sous-cutanée*.

Comme on peut s'en rendre compte à la lecture de ce dernier tracé, on n'observe pas l'hypotension brutale, si marquée après l'administration intraveineuse. Ce que l'on constate, c'est une *chute progressive de la pression artérielle*.

Par conséquent, par l'injection sous-cutanée, même avec une dose quarante fois supérieure à celle administrée par la voie intraveineuse, *on n'observe pas d'influence de l'acétylcholine sur le cœur*; mais l'effet hypotenseur est toujours évident, et, n'étant pas attribuable à l'action cardiaque, il reste dû uniquement à la vaso-dilatation périphérique. D'ailleurs, Hunt, en 1919, a insisté sur ce fait que cette dernière est le phénomène qu'on obtient aux doses les plus faibles, tandis que l'action sur le cœur nécessite une quantité assez importante d'acétylcholine.

De plus, un remarquable caractère de cette hypotension réside dans sa *très longue durée*. On notera la persistance prolongée de l'abaissement tensionnel et l'on admettra que, si l'acétylcholine, introduite par voie sous-cutanée, est capable d'exercer des effets aussi durables, il y a là un fait qui ne cadre guère avec la destruction rapide de ce corps dans l'économie. Nous reviendrons longuement sur ce point (v. p. 184).

On constate, *avec une netteté plus grande encore*, la prolongation de l'action hypotensive à la suite de l'*injection sous-cutanée d'acétylcholine chez le chien yohimbinisé* (M. Loeper et A. Lemaire) (v. *tracé n° 14*).

Au cours de cette expérience, après administration intraveineuse préalable de 2 mgr. de yohimbine par kgr., on injecte 0 gr. 20 d'acétylcholine, par voie sous-cutanée, à un chien de 12 kgs 300, chloralosé, en respiration artificielle.

Cette administration d'acétylcholine est suivie d'une baisse progressive de la tension. Celle-ci, qui était primitivement de 10 cm. de Hg, est diminuée de moitié au bout de deux minutes. Elle remonte ensuite, pour s'établir à 6 cm. 1/2. Elle se maintient à ce niveau.

Il faut souligner cette prolongation considérable de l'hypotension acétylcholinique déterminée par l'injection préalable d'yohimbine.

Mais notons, de plus, l'apparition d'un phénomène vaso-moteur très particulier : il s'agit d'alternances régulières de descentes et d'ascensions de la pression artérielle, phénomène d'allure rythmique qui donne à l'ensemble du tracé un aspect ondulant. Cet aspect n'apparaît qu'après un délai assez long : il est ici de 25 minutes après l'injection.

A partir de ce moment, on voit s'établir *une série de baisses et de hausses alternées de pression, apparaissant à intervalles égaux, décrivant des oscillations d'amplitude rigoureusement égale, sans modifications parallèles du rythme ni de la hauteur des pulsations.*

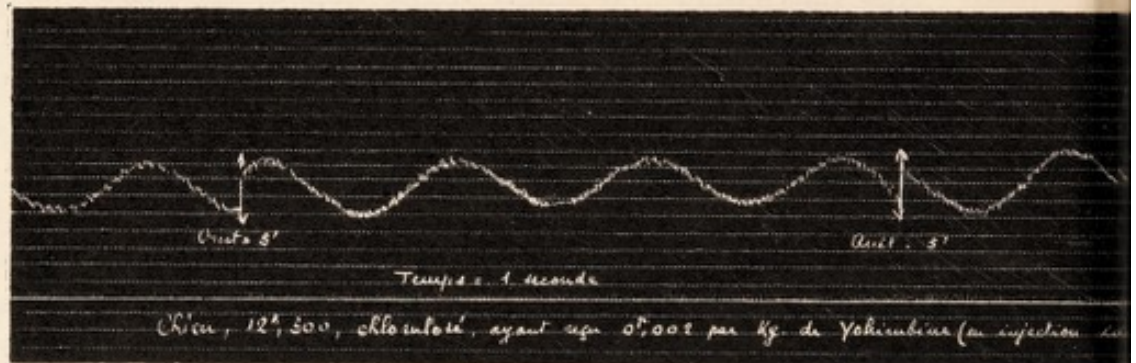
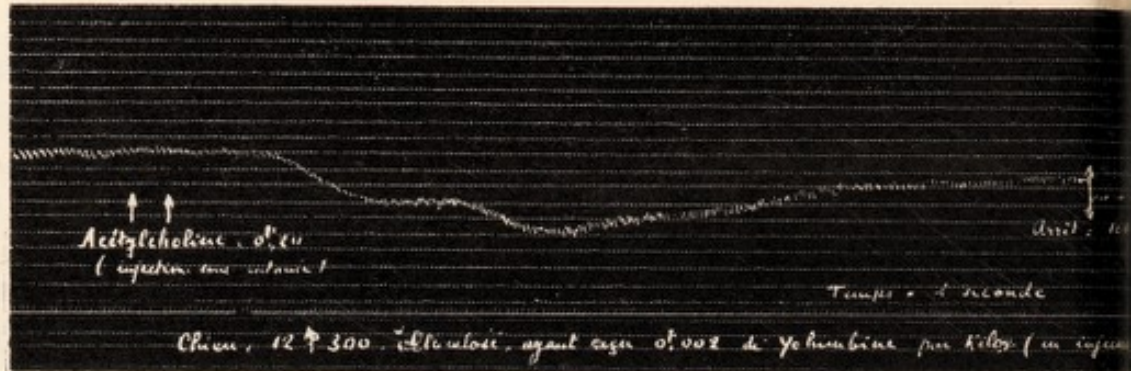
L'ensemble décrit une coube sinusoidale d'une régularité parfaite.

Ce phénomène s'est montré *extrêmement persistant*, et le cylindre, avec des arrêts de cinq minutes à intervalles réguliers, l'a enregistré pendant plus de trente-cinq minutes : l'injection était faite alors depuis un peu plus d'une heure.

La moyenne tensionnelle, intermédiaire aux dénivellations extrêmes, se trouvait être encore, à ce moment, inférieure de 2 cm. de Hg à son niveau primitif.

Nous avons, d'ailleurs, observé le même phénomène dans plusieurs autres circonstances :

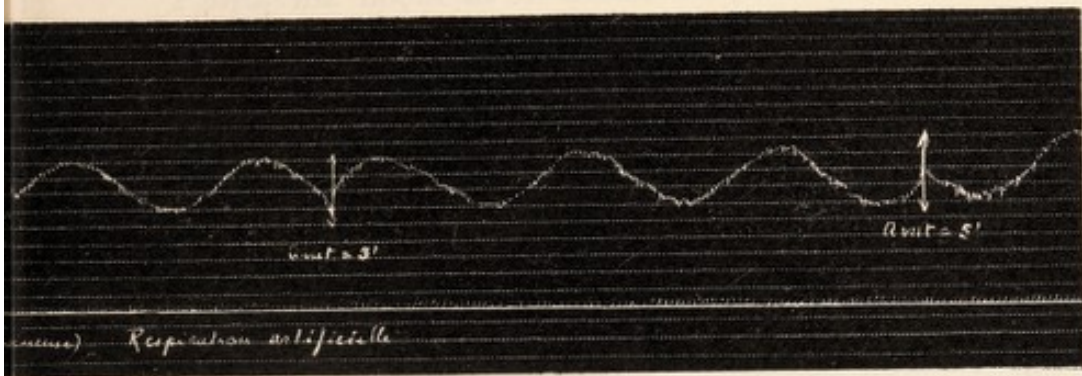
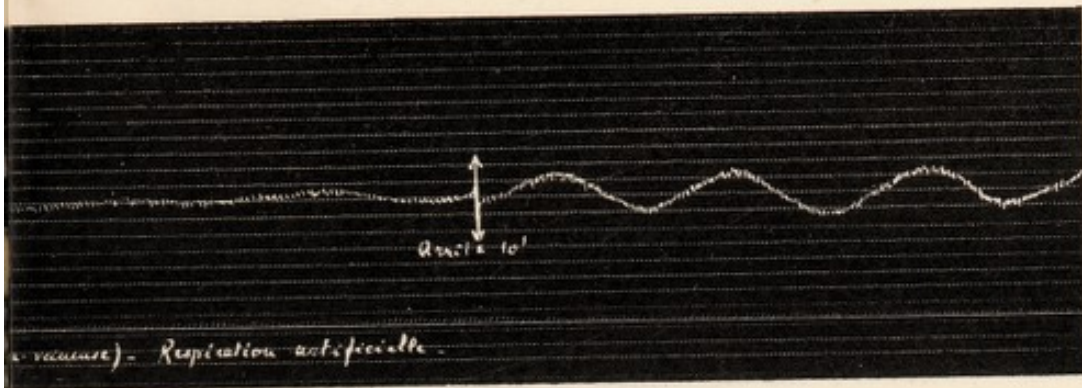
Il apparaît nettement sur un enregistrement de pression arté-



TRACÉ 14 (A et B). — Chien, 12 kgs 300. Anesthésie à la chloralose en secondes.

Injection préalable intraveineuse de 0 gr. 002 de yohimbine par kg.

TRACÉ 15. — Lapin, 2 kgs 100. Pression artérielle dans la carotide.



Respiration artificielle. Pression artérielle dans la carotide. Temps

Injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'acétylcholine.

Temps en secondes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'acétylcholine.

rielle après introduction intrajéjunale de méthylacétylcholine (v. *tracé n° 20*, p. 62).

On retrouve la même alternance rythmique sur un tracé enregistrant séparément, chez le chien, sur le cœur *in situ*, les contractions auriculaires et ventriculaires.

L'injection sous-cutanée d'acétylcholine après injection préalable d'yohimbine fait apparaître des contractions alternativement croissantes et décroissantes, pour l'oreillette surtout (v. *tracé n° 36*, p. 104).

*Comment donc interpréter ces oscillations vaso-motrices?*

On pourrait peut-être les attribuer à une adrénalino-sécrétion, bien que nous n'en puissions pas encore donner une preuve définitive. Les phénomènes se passeraient de la façon suivante :

Nous avons déjà signalé, à la suite de l'injection intraveineuse d'acétylcholine, le relèvement passager de la pression artérielle qui suit la chute brutale de la tension du sang dans les artères. Nous avons attribué ce phénomène à une adrénalino-sécrétion secondaire.

On sait, en effet, depuis les belles recherches de Tournade et Chabrol, sur l'adrénalino-sécrétion étudiée à l'aide de l'anastomose surreno-jugulaire, que toute hypotension détermine la sécrétion de l'adrénaline.

L'hypotension déclenchée par l'acétylcholine entraînerait l'adrénalino-sécrétion, d'où relèvement de la pression artérielle. Ce dernier ferait cesser la sécrétion de la surrenale, d'où nouvelle hypotension. Cette rechute de la pression artérielle provoquerait une nouvelle décharge d'adrénaline, et ainsi de suite. Au bout d'un certain temps, le phénomène cesserait, d'une part, parce que l'hypotension se stabilise à un niveau relativement élevé, et, d'autre part, parce que la surrenale épuise assez rapidement sa sécrétion, comme on peut s'en rendre compte en étudiant, par l'anastomose surreno-jugulaire, l'effet d'injections répétées de nicotine.

Cette interprétation ne rencontre pas de difficultés particulières du fait que, dans l'expérience enregistrée sur le *tracé n° 14*, l'action de l'adrénaline était inversée par l'injection préalable d'yohimbine. On peut concevoir, pour ce cas spécial, si l'on admet

l'existence de décharges successives d'adrénaline, que celles-ci ont bien été inversées et ont déterminé les phases hypotensives. Notre enregistrement représenterait en quelque sorte le négatif, l'image vue au miroir, du tracé que fournirait un chien non yohimbisé.

Par contre, il devient peut-être plus difficile d'expliquer de cette manière les phénomènes d'inhibition alternante observés sur le cœur *in situ* dans notre *tracé n° 36*, p. 104, et déjà décrits antérieurement par Raymond-Hamet. Cet auteur compare les effets qu'il obtient avec les doses moyennes d'acétylcholine à ceux que produit l'*excitation prolongée du bout périphérique du pneumogastrique*.

Nous verrons, à propos de l'étude de l'action des dérivés de la choline sur le cœur, si un seul mécanisme paraît pouvoir être attribué à ces phénomènes d'apparence semblable, observés, les uns sur la pression artérielle, les autres sur les contractions cardiaques (v. p. 105).

\* \* \*

Pour terminer cette étude de l'action de l'acétylcholine par voie sous-cutanée, signalons que, *chez le lapin*, les résultats obtenus sont strictement semblables à ceux que nous venons de décrire sur le chien.

Les mêmes caractéristiques se retrouvent après introduction du produit par cette voie, à savoir :

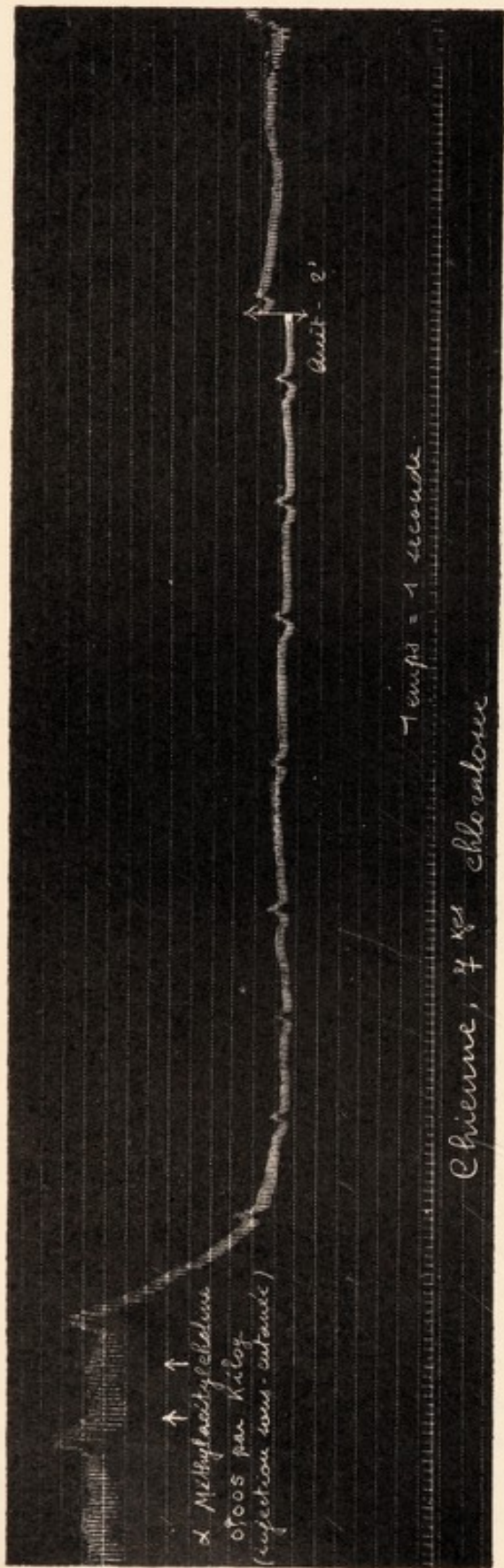
la suppression de l'action cardiaque,

l'hypotension plus lente à s'établir et de durée beaucoup plus prolongée, liée à la seule vaso-dilatation périphérique.

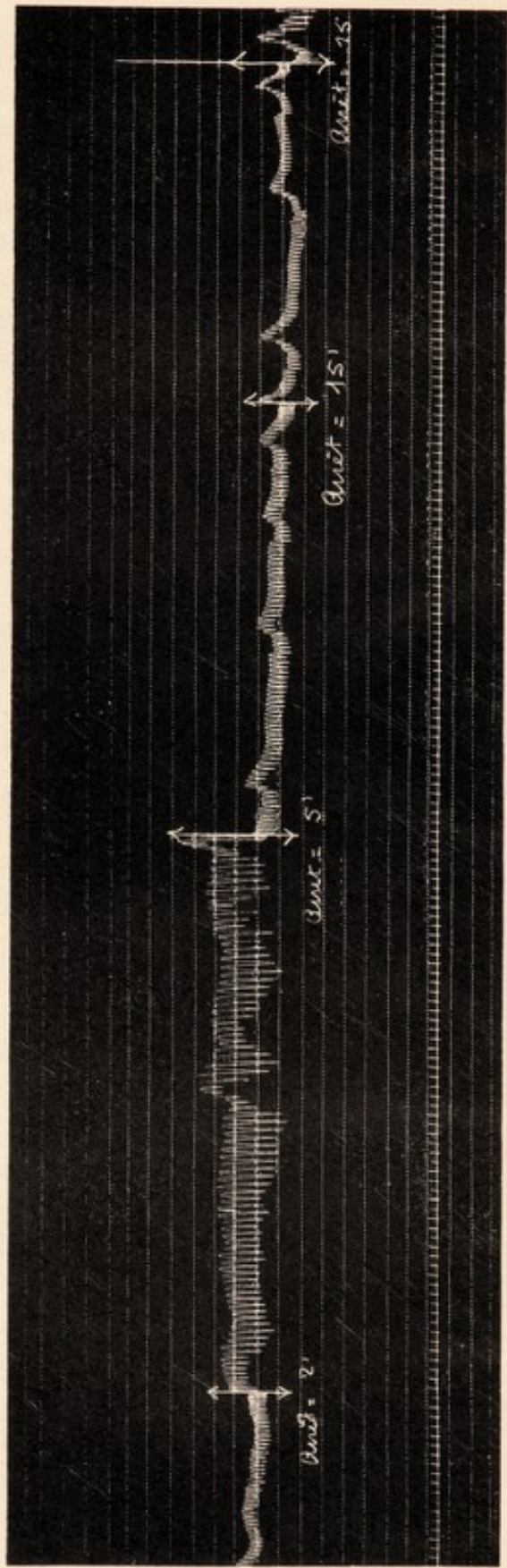
C'est ce que confirme l'examen de notre *tracé n° 15*. Au cours de l'expérience qu'il reproduit, un lapin de 2 kgs 100 reçoit, par voie sous-cutanée, la dose très considérable de 0 gr. 20 d'acétylcholine. La pression artérielle, après l'injection, baisse lentement et progressivement, sans effet cardiaque appréciable ; elle se maintient très basse pendant *un temps prolongé*.

A ce propos, il convient de faire la remarque suivante :

Il est une notion très répandue, à savoir la rapidité avec laquelle l'acétylcholine est détruite dans l'organisme. Cette vitesse de des-



A



B



TRACÉ 16 (A, B et C). — Chienne, 7 kgs, chloralosée. Pression artérielle dans la fémorale. Temps en secondes. Injection sous-cutanée de 0 gr. 005 de méthylacétylcholine par kgr.

injecte des doses suffisantes de la drogue sous la peau devient encore plus nette si l'on envisage un dérivé tel que la méthylacétylcholine.

truction explique l'action très transitoire et la nocivité relativement faible de cette substance à petites doses, comparativement à la toxicité élevée d'autres dérivés de la choline : parmi ceux-ci, la bromocholine, par exemple, dont la molécule est beaucoup plus stable et la destruction dans l'organisme moins rapide, présente, en même temps qu'une toxicité bien plus grande, une action beaucoup plus durable.

Cette notion est peut-être juste, mais s'applique surtout à l'introduction dans la veine des substances ci-dessus citées. Tous nos tracés concernant l'administration par *injection sous-cutanée* de l'acétylcholine montrent, au contraire, que, par cette voie, et à condition d'employer de fortes doses, on obtient toujours une hypotension assez prolongée.

## 2. - MÉTHYLACÉTYLCHOLINE

Cette prolongation de l'action hypotensive lorsqu'on

Ce corps présente une molécule plus stable que celle de l'acétylcholine ; bien que sa toxicité soit aussi sensiblement plus grande, elle permet, cependant, à doses convenables, d'obtenir, par voie sous-cutanée, des chutes de pression artérielle très durables (1).

L'expérience enregistrée sur le *tracé n° 16* est un exemple de ces hypotensions très prolongées.

On injecte sous la peau d'une chienne de 7 kgs, chloralosée, 5 mgr. de méthylacétylcholine.

La pression artérielle, de 15 cm. 1/2 de Hg, au début de l'expérience, passe rapidement, en vingt et une secondes, à un niveau de 7 cm. 1/2, baissant ainsi de plus de la moitié de sa valeur initiale.

Il apparaît une légère tachycardie, mais sans aucun autre effet cardiaque. La respiration est, d'abord, bien rythmée ; six minutes après l'injection, consécutivement au deuxième arrêt de deux minutes noté sur le tracé, elle devient moins régulière, et une légère hypertension relative accompagne cette apnée, d'ailleurs transitoire : sans l'aide de la respiration artificielle, la respiration revient à son rythme normal.

Dès lors, la pression artérielle *demeure très longtemps basse*. Elle a été enregistrée sur le tracé jusqu'à la *soixante-septième minute après l'injection*. A ce moment, elle avait toujours la même valeur de 7 cm. 1/2 à 8 cm. de Hg, alors que la tension initiale était de 15 cm. 1/2.

La toxicité de la méthylacétylcholine n'apparaît qu'à doses excessives, comme le montre le *tracé n° 17*.

Dans cette expérience, nous injectons par voie sous-cutanée, à un chien de 7 kgs, chloralosé, *une forte dose* de méthylacétylcholine (0 gr. 2 par kgr.). La chute de pression est profonde, tombant rapidement de 9 cm. 1/2 de Hg à 2 centimètres.

Un effet cardiaque, avec bradycardie et hautes dénivellations systo-diastoliques, apparaît *par intermittences, d'une façon discontinue*.

La pression reste très basse.

(1) Voir à ce sujet la thèse de R. Lachelin (1934), inspirée par M. LÉPER et A. LEMAIRE.

L'apnée devient complète, et la mort survient, malgré la respiration artificielle, après plus d'une heure.

### 3. — CARBAMINOYLCHOLINE

Les effets de la carbaminoylcholine injectée par voie sous-cutanée ne sont pas moins intéressants. Nous avons souligné la puissance pharmacodynamique remarquable de ce corps qui se montre actif, par injection intraveineuse, à des doses véritablement infinitésimales. Sa puissance et sa toxicité par voie sous-cutanée sont, toutes proportions gardées, comparables.

Notre *tracé n° 18* montre l'action exercée par une dose de carbaminoylcholine de 4 mgr. par kgr. :

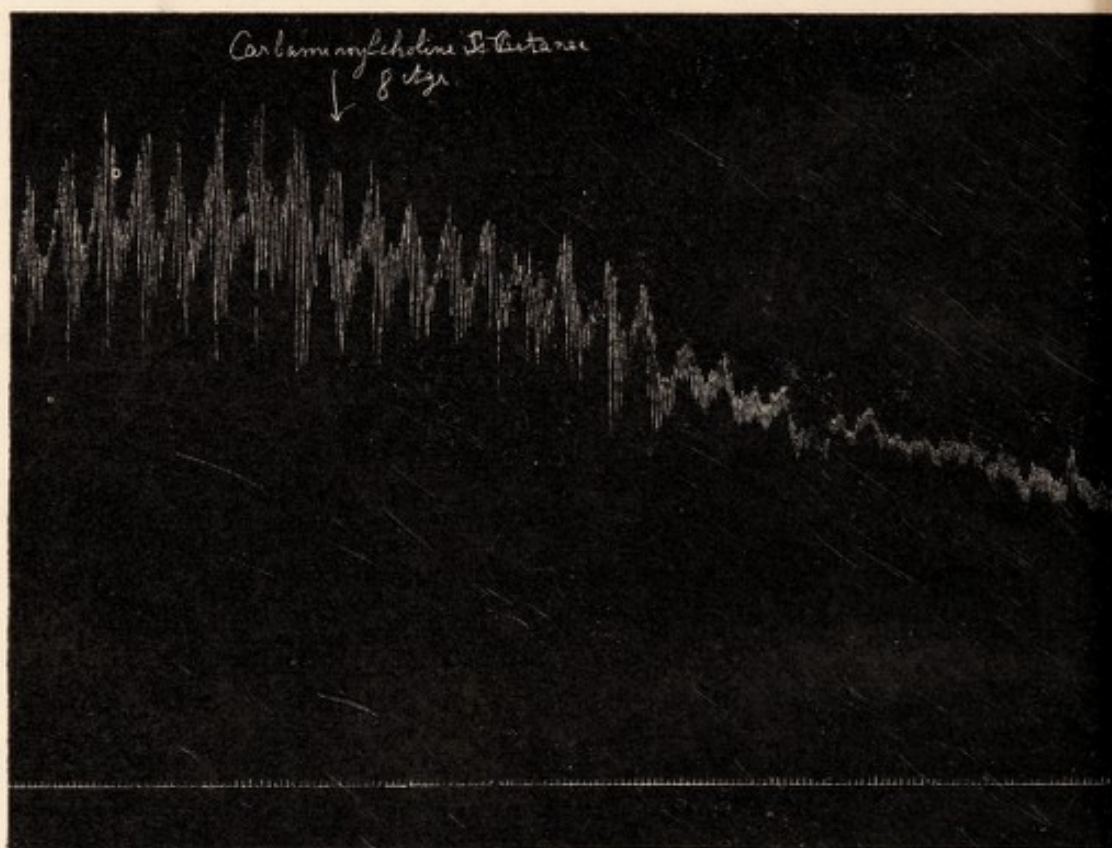
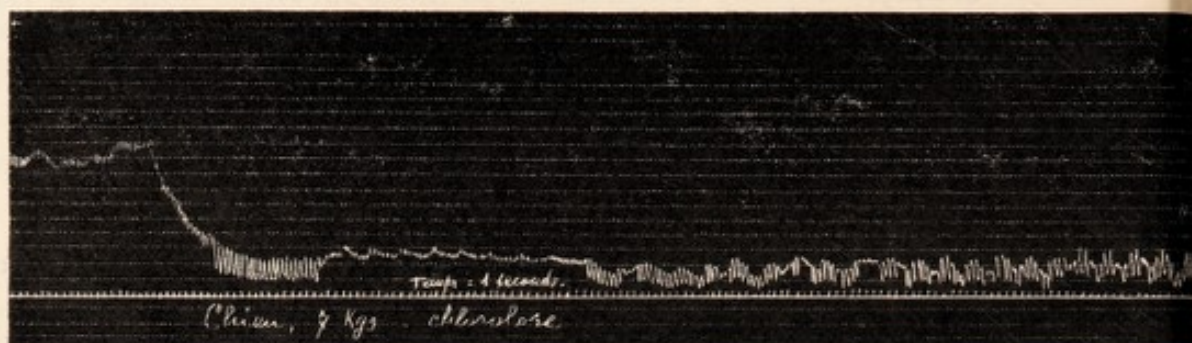
La chute de pression est rapide et profonde, tombant, en trois minutes environ, au voisinage de zéro. Ici, comme par voie veineuse, les effets cardiaques et respiratoires sont intenses et expliquent en partie qu'une pareille dose soit mortelle.

EN RÉSUMÉ — et nous pouvons étendre cette conclusion aux autres esters choliniques que nous avons étudiés avec des résultats analogues par voie hypodermique — *l'injection sous-cutanée* des dérivés de la choline que nous avons en vue entraîne *une hypotension artérielle* dont les caractéristiques, comparées à celles de l'administration intraveineuse, sont les suivantes :

*Brusquerie moindre de la chute tensionnelle,  
 suppression, à doses convenables, des effets cardiaques,  
 plus grande durée de l'hypotension.*

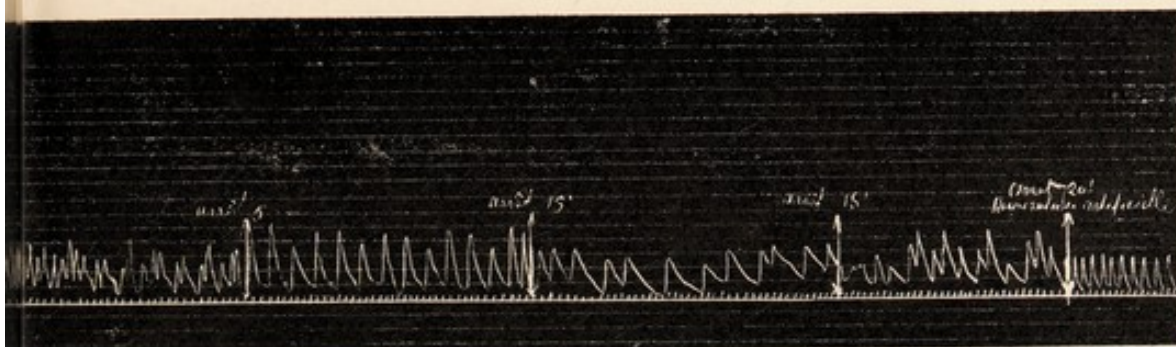
Cette prolongation d'effet paraît être sous la dépendance de la dose employée, d'une part, de la plus ou moins grande rapidité de destruction dans l'organisme de la drogue injectée, d'autre part, cette vitesse de disparition conditionnant, en grande partie, le degré de *toxicité* du produit.

Les doses optima pour chaque substance sont celles qui tiennent compte de ces deux facteurs.



TRACÉ 17. — Chien, 7 kgs, chloralósé. Pression  
Injection sous-cutanée de 0 gr. 02 de méthylé

TRACÉ 18. — Chien, 20 kgs, chloralósé. Pression  
Injection sous-cutanée de 4 mgr. de carbaminoyle



rielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
holine par kgr.

rielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
e par kgr.

## C) VOIE DIGESTIVE

Nous venons d'insister sur les différences entre les effets cardio-vasculaires déterminés par les dérivés de la choline suivant leur voie d'introduction dans l'organisme. Nous avons remarqué l'importance inégale de leurs effets cardiaques et vaso-moteurs selon qu'on les injecte dans les veines ou l'hypoderme. Non moins intéressante est l'action cardio-vasculaire de certains dérivés de la choline par voie digestive. Nos recherches nous ont montré que deux dérivés sont intéressants à ce point de vue : la méthylacétylcholine et le bromure de bromocholine.

I. *Méthylacétylcholine*. — C'est Hunt qui, au cours d'une étude détaillée des homocholines, remarqua incidemment que ce corps n'était pas dépourvu d'activité par voie buccale.

Pour donner plus de précision à cet ordre de recherches, nous avons renoncé à introduire la substance active par une sonde œsophagienne, et nous l'injectons directement dans l'intestin. Sur le chien chloralósé, nous amenons à la peau, par une petite boutonnière abdominale, la première anse jéjunale, et, à l'aide d'une minime incision, nous y introduisons une sonde. Ainsi le dérivé cholinique se trouve porté directement au contact de l'épithélium intestinal. Cette technique a l'avantage de nous permettre de mesurer exactement le temps qui sépare l'introduction de la substance et l'apparition des effets vasculaires. De plus, elle évite les altérations du produit qui ne manqueraient pas de se produire dans son passage à travers l'estomac.

Dans ces conditions, une dose de méthylacétylcholine de 40 mgr. par kgr. détermine une chute de pression artérielle qui débute, pour ainsi dire, immédiatement après son introduction, s'accroît très rapidement dès la vingtième seconde, et atteint déjà son maximum au bout d'une minute : la tension artérielle tombe ainsi de 14 à 8 cm. Par conséquent, l'absorption de la substance par l'épithélium intestinal est extrêmement rapide, et

le délai indiqué dans l'expérience préliminaire de Hunt (une demi-heure) semble dû à ce que l'administration de la méthylacétylcholine a été faite par voie buccale, au lieu de l'être directement au contact de l'épithélium intestinal. A partir du moment où l'effet vasculaire maximum est produit, la pression artérielle reste exactement au même niveau pendant 1 h. 45 (temps qu'a duré l'enregistrement) : elle est donc extrêmement prolongée. Une quantité plus élevée de la drogue (70 mgr. par kgr.) provoque une hypotension aussi rapide, mais plus prononcée encore, la pression tombant de 10 cm. à 3 cm. 5. Enfin, l'introduction intrajéjunale d'une dose encore plus forte (100 mgr. par kgr.) (v. *tracé n° 19*), détermine une chute extrêmement rapide de la pression artérielle, qui tombe de 11 cm. 5 à 3 cm. 5. Nous avons pu prendre sans interruption l'inscription de cette expérience pendant plus d'une heure, et nous avons constaté ce fait intéressant que la tension artérielle se maintient au chiffre précédent de 3 cm. 5 à 4 cm.; durant tout le temps que continue l'enregistrement, il ne se produit aucun relèvement de la pression, mais, également, ni trouble respiratoire, ni effet cardiaque, si ce n'est une légère diminution des dénivellations systo-diastoliques.

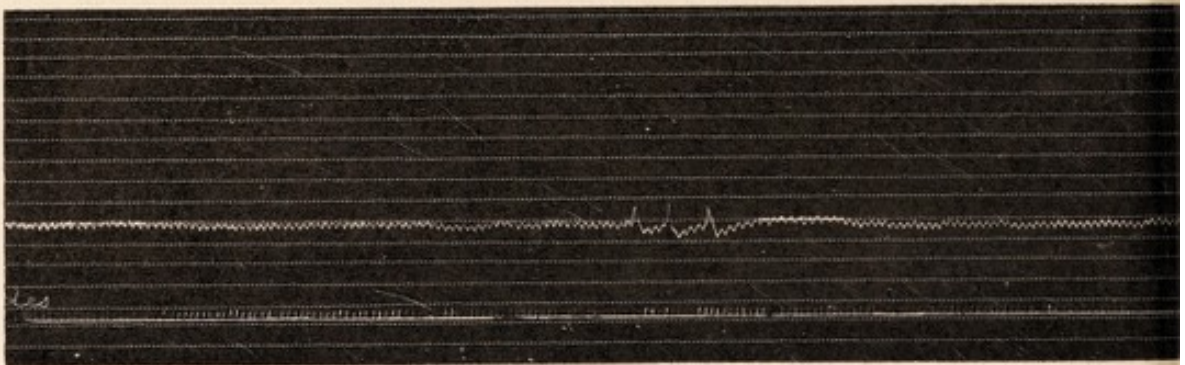
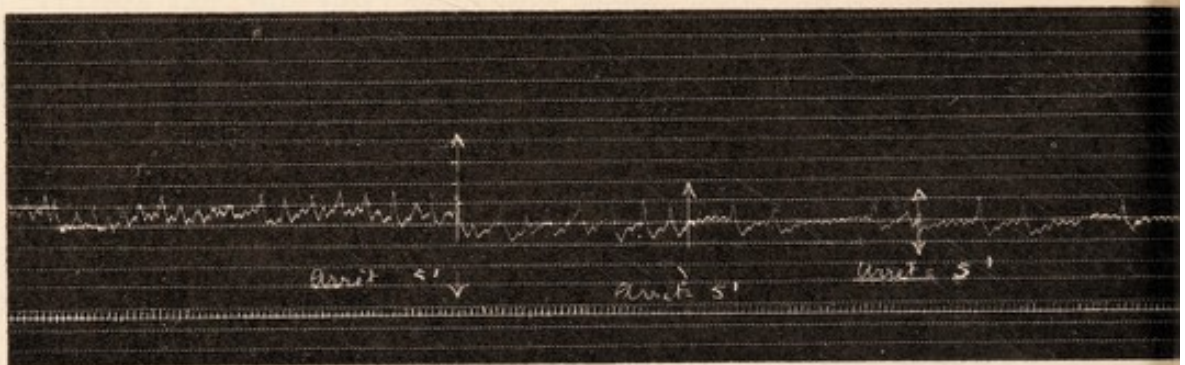
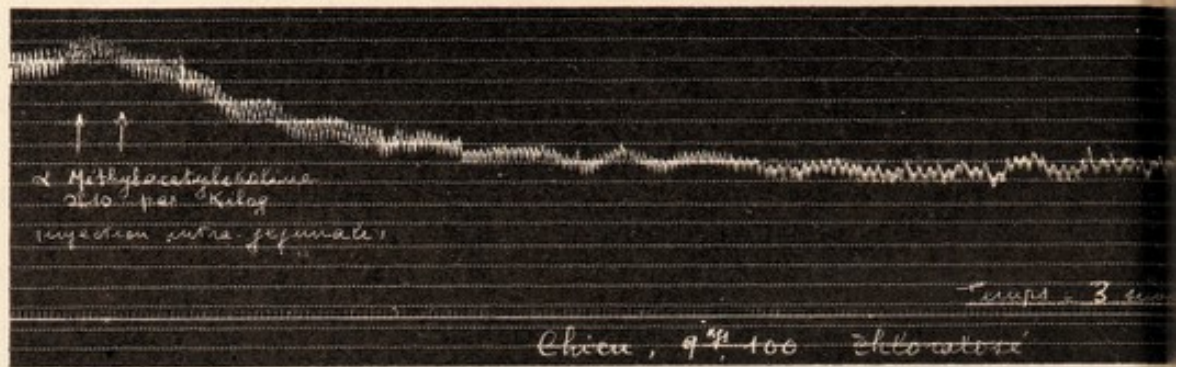
Ainsi : 1° *rapidité de l'action vasculaire*; 2° *persistance de celle-ci*; 3° *retentissement minime ou nul sur le cœur* : tels sont les effets de la méthylacétylcholine lorsqu'on l'introduit par voie jéjunale.

Quel est le mécanisme de cette hypotension prolongée ? Nous montrerons qu'il relève d'une vaso-dilatation, en particulier d'une dilatation artériolaire (v. p. 79).

Il nous faut ouvrir ici une parenthèse pour attirer l'attention sur une de nos courbes (*tracé n° 20*), qui enregistre les effets de l'introduction jéjunale de méthylacétylcholine.

Ce document présente un intérêt particulier parce qu'on y retrouve les *ondulations rythmiques de la pression artérielle* que nous avons signalées déjà après injection sous-cutanée d'acétylcholine (v. p. 44).

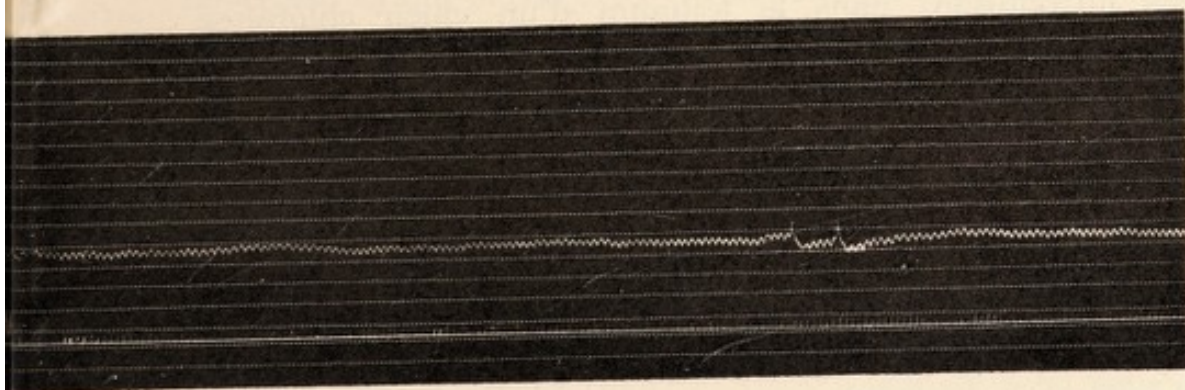
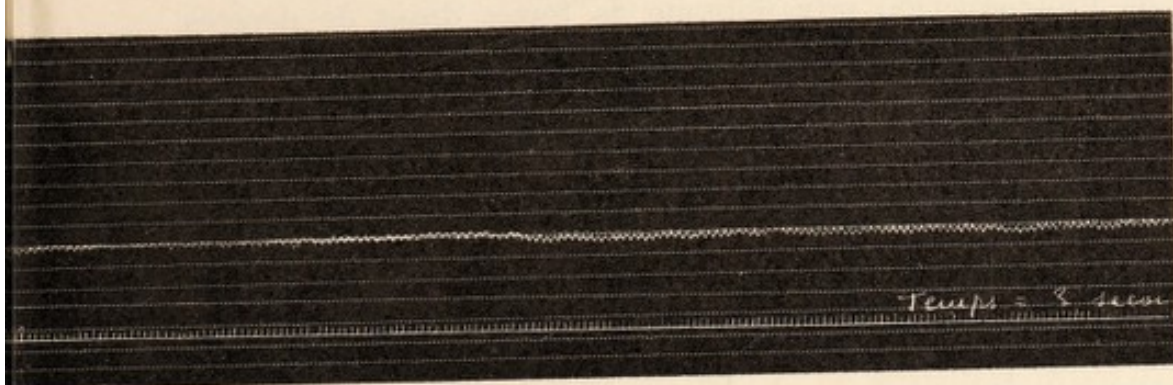
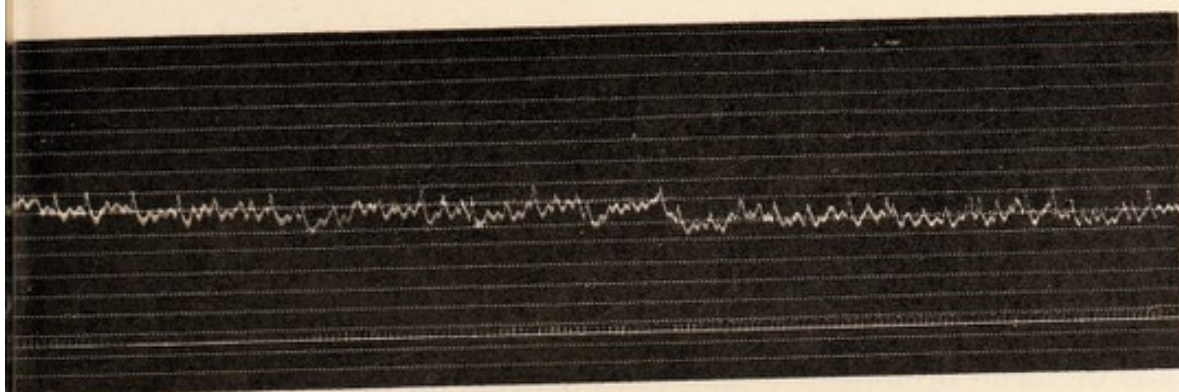
Dans cette expérience, nous avons introduit la méthylacétylcholine à l'intérieur du jéjunum, par la technique décrite plus haut. La pression artérielle n'a baissé que légèrement après l'injection intrajéjunale.



TRACÉ 19 (A, B et C). — Chien, 9 kgs 100, chloralose  
Introduction *directe* dans la première anse jéjunale

Mais, par contre, cinquante secondes après l'administration du produit, la première ondulation de la pression se manifestait.

Fait important, le phénomène se caractérise nettement, sur le tracé, par son *apparition discontinue*, quoique moins régulière-



Pression artérielle dans l'artère fémorale. Temps : 3 secondes.  
gr. 10 de *méthylacétylcholine* par kgr.

ment rythmique que dans les expériences précédemment étudiées.

Mais, surtout, sur le présent enregistrement, la pression artérielle elle-même semble *compter peu* dans la détermination de l'aspect ondulant de la courbe. Ce sont *les modifications car-*

*diaques qui jouent le rôle le plus important*, contrairement au fait observé sur notre tracé n° 14, p. 46 : les contractions du cœur sont tantôt rapides et microsphygmiques, tantôt, dans la phase suivante, ralenties et larges, avec de hautes dénivellations systo-diastoliques.

Des faits analogues nous sont déjà bien connus. Raymond-Hamet les a mentionnés à la suite de l'injection de doses moyennes d'acétylcholine ; il compare ces ondulations rythmiques aux effets cardio-inhibiteurs discontinus obtenus par Laulanié, en excitant de façon prolongée le bout périphérique du vague. Nous-mêmes avons déjà signalé l'existence de ces phénomènes à la suite de l'introduction intrajéjunale de fortes doses de dérivés choliniques (*C. R. Soc. Biol.*, 104, 1229, 1930).

*II. Bromocholine.* — Nous avons utilisé de même le bromure de bromocholine. Cette substance détermine, lorsqu'on l'administre par voie jéjunale, une chute de pression artérielle un peu moins rapide que la méthylacétylcholine. A dose faible, son action ressemble assez à celle du dérivé précédent ; mais, à dose plus forte, on observe des phénomènes très particuliers qui éclairent le mécanisme d'action de ces esters de la choline (v. *tracé n° 21*).

Nous introduisons dans le jéjunum d'un chien chloralósé 66 mgr. par kgr. de bromure de bromocholine. En moins d'une minute, la pression artérielle baisse de moitié et se maintient à ce chiffre pendant vingt-cinq minutes ; à ce moment apparaît une légère bradycardie. A la trentième minute, celle-ci est beaucoup plus marquée ; en même temps, on commence à constater des perturbations du rythme respiratoire. Vers la trente-cinquième minute, la bradycardie s'accroît, la pression artérielle fléchit encore, et les phénomènes respiratoires s'exagèrent. Vers la cinquantième minute, le chien meurt.

Cette dernière expérience nous montre que les dérivés de la choline que nous venons d'étudier doivent leur action prolongée, en partie à ce qu'ils sont absorbés lentement par le tube digestif, et, en partie, à ce qu'ils sont tardivement détruits dans l'organisme. Lorsque leur concentration dans le sang atteint un certain taux, ils sont susceptibles, si on les a introduits dans l'intestin à fortes doses, d'agir sur le cœur et les centres respiratoires.

III. — Enfin, nous avons fait l'essai d'un autre dérivé cholinique par voie digestive : le *silicotungstate d'acétylcholine*, pensant que ce composé, qui doit être détruit lentement dans l'organisme, pourrait se montrer actif.

Le *tracé n° 22* montre que ce corps, introduit à très fortes doses par voie jéjunale, n'exerce aucune influence sur la pression artérielle.

## 2° EFFETS DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE SUR LES VAISSEAUX

Nous étudierons successivement, à ce point de vue, l'action des dérivés choliniques :

— à l'égard des *vaisseaux périphériques*, ceux des membres, en particulier ;

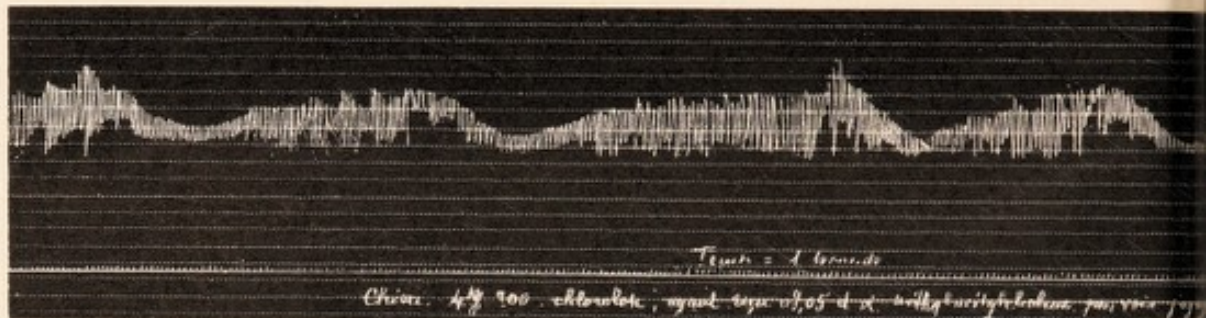
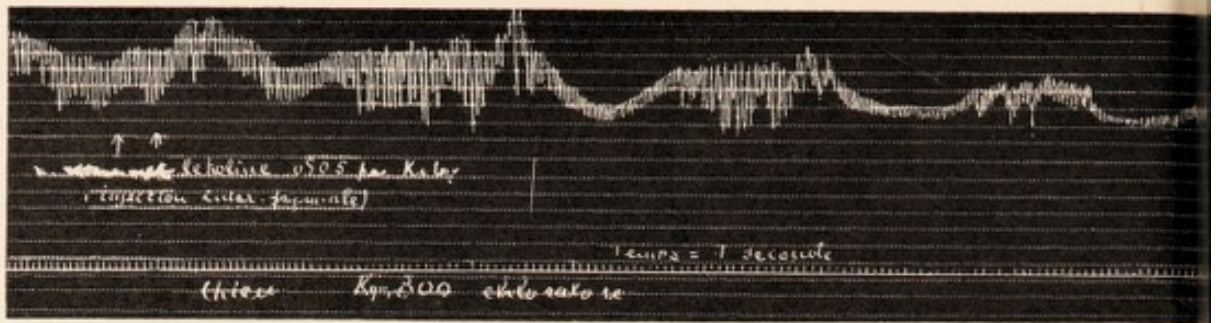
— au niveau des *vaisseaux splanchniques*, l'étude des *vaisseaux cérébraux*, ayant, parmi ceux-ci, une importance prépondérante ;

— sur la *pression veineuse*.

### A. — VAISSEAUX PÉRIPHÉRIQUES

Les dérivés de la choline que nous avons étudiés présentent tous une *action vaso-dilatatrice* sur les vaisseaux périphériques.

Les caractéristiques de cet effet sont particulièrement typiques avec l'acétylcholine, qui nous a surtout servi pour cette étude.



TRACÉ 20 (A et B). — Chien, 4 kgs 800, chloralose  
Introduction directe par sonde intrajéjunale de 0 gr

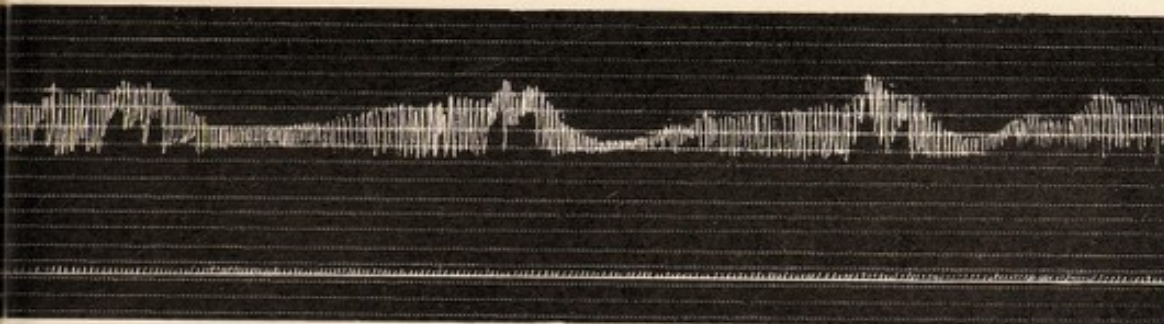
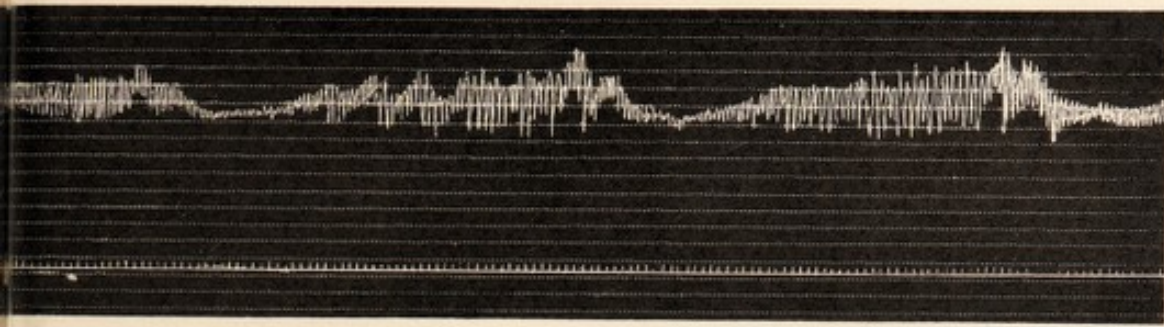
### 1. — LOCALISATION ANATOMIQUE DE LA VASO-DILATATION ACÉTYLCHOLINIQUE

L'action dilatatrice de l'acétylcholine sur les vaisseaux périphériques s'observe aux doses les plus faibles.

Des quantités infimes, de l'ordre de  $4 \times 10^6$  mgr. par kgr., en injection intraveineuse, entraînent déjà, chez l'animal, une hypotension par ce mécanisme, sans agir en même temps sur le cœur (Hunt et Taveau, A.-J. Clark).

En 1918, Hunt avait, en effet, déjà insisté sur ce fait : l'effet de vaso-dilatation périphérique est celui qu'on obtient aux doses les plus faibles.

D'après les recherches de cet auteur, vérifiées et étendues par Dale et Richards, et que nos travaux confirment entièrement, l'acétylcholine détermine une dilatation artériolaire surtout au



ion artérielle dans l'artère fémorale. Temps en secondes.  
méthylacétylcholine par kgr.

niveau des *membres*, alors qu'elle est relativement faible dans la zone splanchnique, contrairement à ce qu'on obtient par les nitrites.

*Ce qui fait tout l'intérêt physiologique de cette vaso-dilatation acétylcholinique, c'est qu'elle porte d'une façon absolument spécifique sur l'artériole, et qu'au niveau du capillaire, au contraire, elle détermine plutôt une légère constriction.* Ces faits résultent des expériences admirablement conduites de Dale et Richards, d'une part, de Krogh, d'autre part.

*L'action constrictrice sur les capillaires* peut parfois être observée d'une façon très nette lorsqu'on introduit chez le chien, par voie sous-cutanée, des doses très élevées d'acétylcholine, de l'ordre de 0 gr. 05 par kilogramme : dans ces conditions, on observe une décoloration de la muqueuse buccale, qui peut présenter une blancheur analogue à celle que, par un autre mécanisme, détermine l'application locale d'adrénaline.

2. — ÉTUDE DIRECTE DE L'ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUR LES VAISSEAUX PÉRIPHÉRIQUES

Récemment, Frank Soler et J.-E. Carulla, reprenant les expériences que nous avons publiées, ont confirmé intégralement l'effet de *vaso-dilatation périphérique de l'acétylcholine*. Ces auteurs ont employé, dans ce but, deux techniques ingénieuses :

La première consiste à faire une double kymographie de l'artère carotide. On met une canule dans le bout central du vaisseau et une autre dans son segment périphérique. Il est évident que la canule dirigée vers le bout central donne la pression artérielle qui résulte à la fois du travail du cœur et de l'élasticité des artères, et que celle dirigée vers le segment périphérique transmet la pression qui règne dans les collatérales artériolaires. Dans ces conditions, le double enregistrement a permis au professeur Soler et à son collaborateur de constater que la pression récurrente, traduisant l'état de distension des vaisseaux périphériques, s'abaisse davantage, après injection sous-cutanée d'acétylcholine, que la pression centrale. Cette expérience très élégante montre l'importance de la vaso-dilatation périphérique dans l'hypotension acétylcholinique.

L'effet vaso-dilatateur périphérique de l'acétylcholine a été encore montré par Frank Soler à l'aide d'une autre technique. Il perfuse une artère crurale par une solution isotonique et isothermique, et il recueille le liquide qui s'écoule goutte à goutte par la veine correspondante. Si au milieu de perfusion il ajoute de l'acétylcholine, l'écoulement s'accroît considérablement. On peut même obtenir l'effet directement sur l'animal vivant, en injectant cet ester dans le courant circulatoire de l'artère crurale ; on voit immédiatement augmenter le débit de la veine homologue.

Nous avons repris ces recherches de Soler et Carulla en inscrivant simultanément la tension artérielle centrale et la pression récurrente des collatérales d'un membre.

Le tracé n° 23 enregistre cette expérience. Sur une chienne de 21 kgs, chloralosée, nous avons pris la tension artérielle générale

dans la carotide. D'autre part, une canule placée dans le bout périphérique d'une artère fémorale inscrit la pression récurrente du membre.

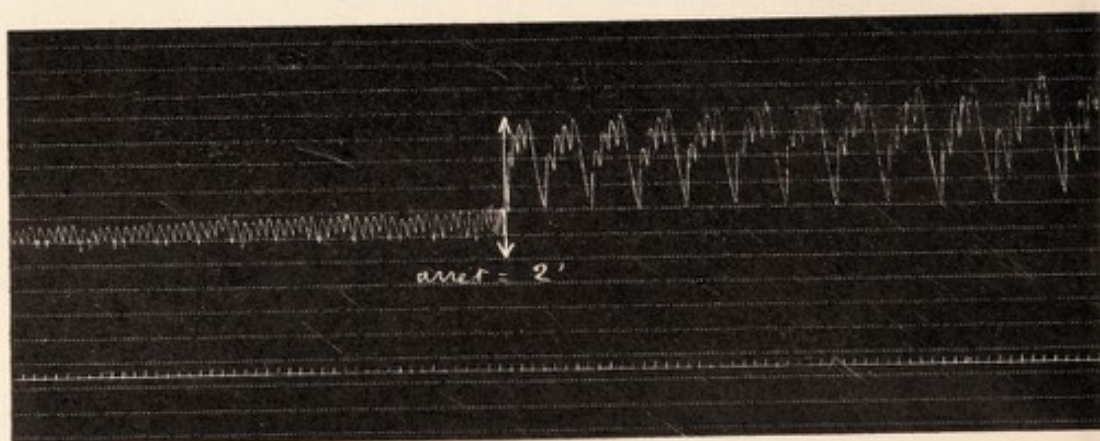
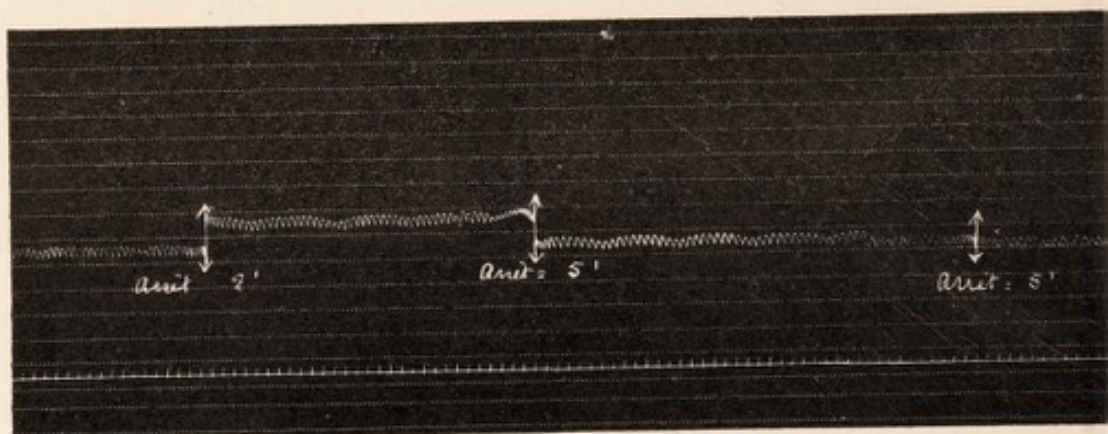
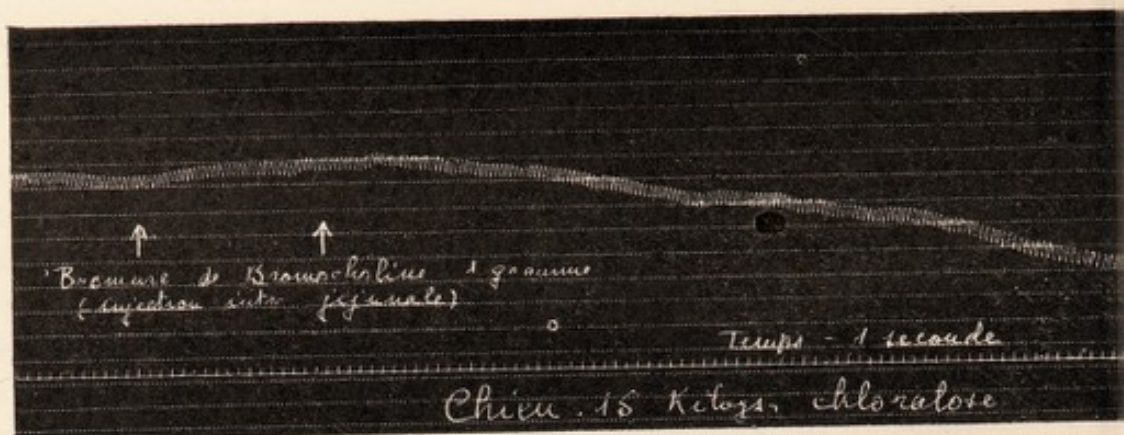
On sait que la pression dite récurrente est celle qu'on obtient en introduisant une canule dans le bout *périphérique* d'une artère. Cette canule, reliée à un kymographe ordinaire, mesure la tension sanguine maintenue dans le segment distal du membre par les anastomoses. La pression locale ainsi enregistrée reflète évidemment au premier chef les actions vaso-motrices périphériques ; mais elle ne traduit pas que celles-ci, puisque, par les anastomoses, elle est en communication avec la pression générale, dont elle dépend, par conséquent, nécessairement pour une certaine part. Il est même curieux de voir que François-Franck, qui avait employé cette technique, l'ait, pour cette raison, rejetée : « Le segment périphérique de l'artère, dit-il, reste, en effet, solidaire des variations de la pression artérielle générale, pour peu qu'il subsiste des anastomoses qui en font un diverticulum du système aortique. »

Il nous a paru que cette difficulté pouvait être aisément tournée, et toute cause d'erreur supprimée, pourvu que l'on ait soin de n'interpréter les variations de la tension artérielle récurrente que *relativement* à celles de la pression générale.

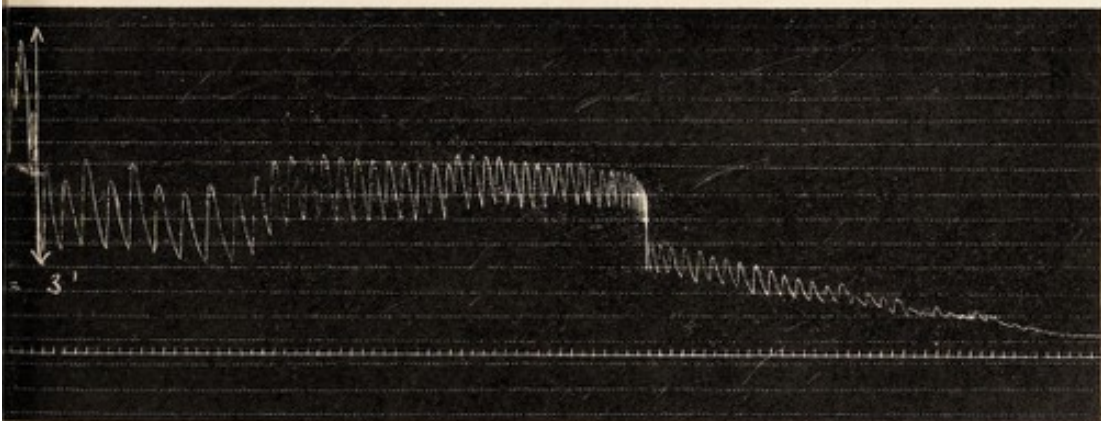
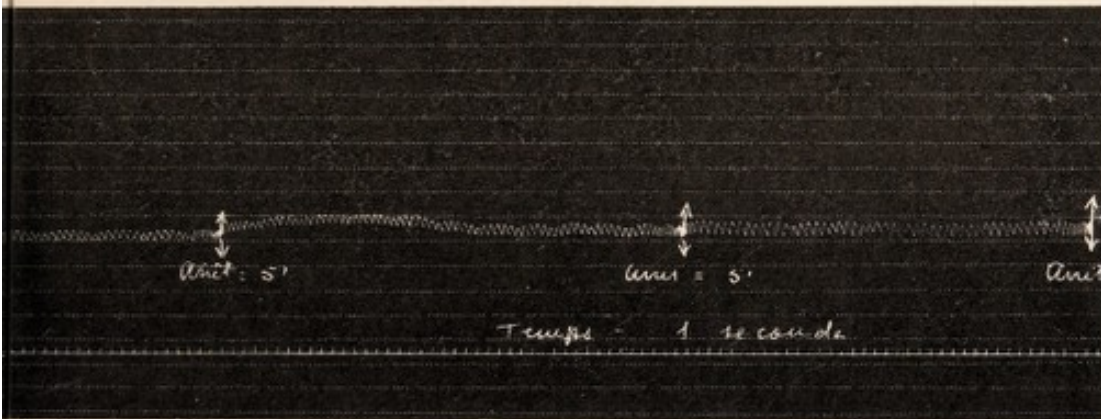
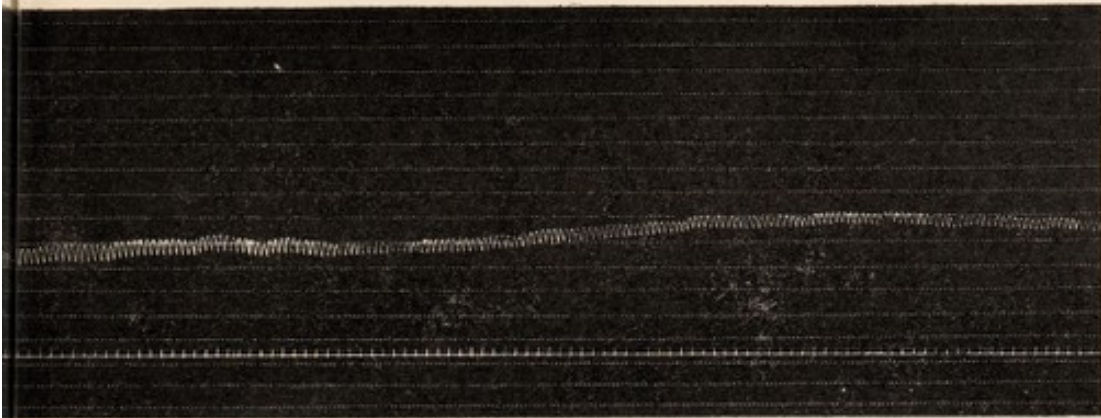
Dans ces conditions, toute modification de pression récurrente relativement plus grande que celle simultanée de la tension artérielle générale, ou survenant en dehors de toute variation de celle-ci, ou, à plus forte raison, allant en sens inverse des modifications de la pression générale, n'est évidemment imputable qu'à une action vaso-motrice locale.

Sous le contrôle de cette technique, on pratique une injection de 1/10 de milligramme d'acétylcholine par kgr., dans la veine saphène.

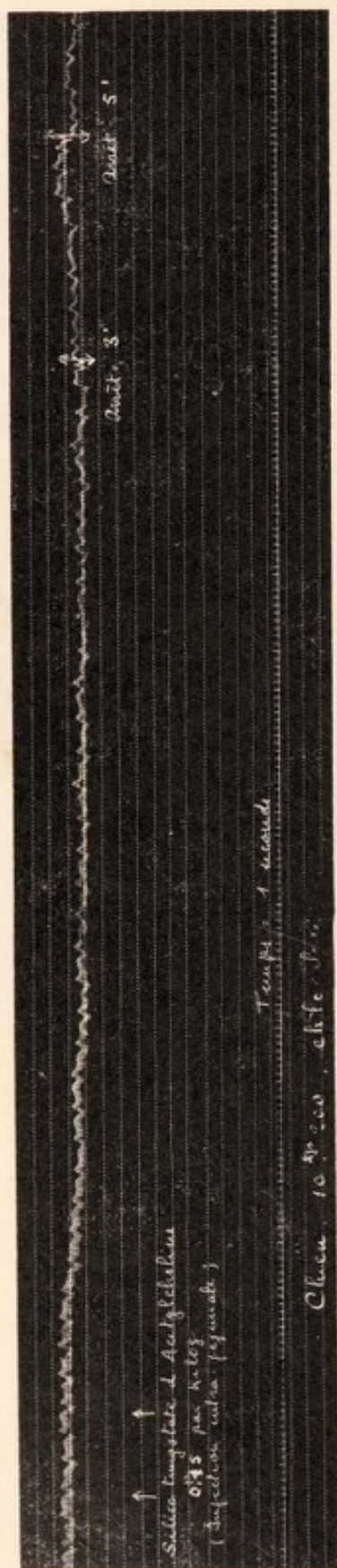
La chute de la tension récurrente consécutive, moins importante que celle de la pression générale en valeur absolue, est, cependant, supérieure à elle en valeur relative. Il faut tenir compte, en effet, de ce que la tension récurrente normale a une valeur quatre ou cinq fois moins grande que la pression artérielle générale. Par conséquent, l'abaissement de 3 cm.  $\frac{1}{2}$  de Hg de la tension



TRACÉ 21 (A, B et C). — Chien, 15 kgs, chloralose.  
Introduction intrajéjunale de 1 gr. de bromocholine bromure



Pression artérielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
mocholine.



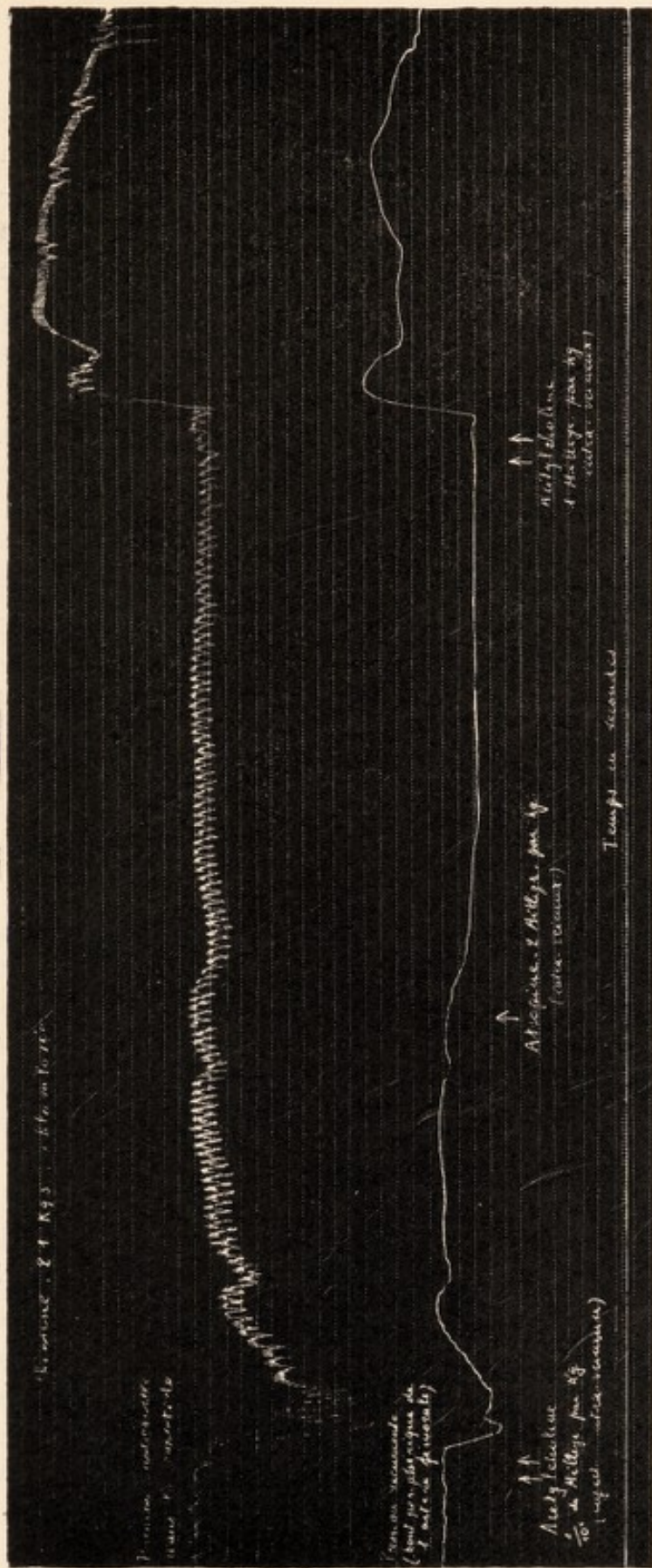
TRACÉ 22. — Chien, 10 kgs 200, chloralosé. Pression artérielle dans la fémorale. Temps en secondes.  
Introduction intrajéjunale de 0 gr. 15 par kgr. de *silicotungstate d'acétylcholine*.

récurrente, que montre le tracé, serait égal à une chute de 14 à 18 cm., pour la pression générale. Or, la tension carotidienne, sur notre enregistrement, n'est tombée que de 10 cm. de Hg.

La dissociation entre les deux pressions est cependant moins nette, pour notre enregistrement, que dans les expériences de Soler et Carulla. Cela tient vraisemblablement à ce que ces auteurs ont employé *l'administration sous-cutanée*, qui est celle — nous l'avons déjà dit — avec laquelle la vaso-dilatation périphérique apparaît le mieux comme cause de l'hypotension, puisqu'il ne s'y surajoute aucun effet cardiaque. Nous reviendrons sur ces faits, qui constituent un exemple typique de ce que nous avons proposé d'appeler PHÉNOMÈNES D'ANISERGIE CIRCULATOIRE (1).

Le même *tracé n° 23* comporte encore une épreuve des plus intéressantes, sur laquelle nous insisterons dans le chapitre traitant des substances antagonistes des dérivés de la choline (v. p. 175). Notons tout de suite, cependant, qu'une des modalités de l'opposition entre acétylcholine et

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Les anisergies circulatoires. (*Presse Médicale* n° 86, 28 octobre 1931.)



**TRACÉ 23.** — Chienne, 21 kgs, chloralosée. Temps en secondes.  
 De haut en bas :

Pression artérielle dans la carotide.

Injection de 1/10 de mgr. par kgr. d'acétylcholine par voie veineuse.

Injection intraveineuse de 2 mgr. de sulfate d'atropine par kgr.

Injection intraveineuse de 1 mgr. d'acétylcholine par kgr.

atropine apparaît sur ce tracé (celles-ci ont été récemment étudiées à nouveau par Hazard et par Raymond-Hamet). On constate l'ascension très forte de la pression récurrente par injection d'une *forte dose* d'acétylcholine (1 mgr. par kgr.) chez le chien atropinisé. Comme précédemment, cette variation de la tension récurrente est même plus élevée proportionnellement que celle de la pression artérielle générale.

### 3. — MÉCANISME DE L'EFFET VASO-DILATATEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE

Dans leur mémoire fondamental de 1918, Dale et Richards ont fait une étude physiologique extrêmement fouillée du mécanisme vaso-dilatateur de l'acétylcholine, en le comparant principalement à celui de l'histamine, de l'adrénaline (qui, comme on le sait, donne de la vaso-dilatation dans certaines conditions) et des nitrites.

Ces auteurs ont constaté que *l'action vaso-dilatatrice* de l'histamine, de l'adrénaline et de l'acétylcholine ne porte que sur les vaisseaux périphériques.

De plus, *cet effet vaso-dilatateur dépend en partie de l'état du tonus artériolaire*: « Les faits observés, disent Dale et Richards, sont entièrement compatibles avec l'opinion que l'action dilatatrice de l'acétylcholine est due à l'inhibition du tonus du muscle artériel. Quand ce tonus est déjà relâché, comme cela résulte du stimulus vaso-dilatateur qui suit la section des nerfs, l'acétylcholine produit une dilatation moins grande. »

Enfin, *l'effet dilatateur de l'acétylcholine est beaucoup plus régulier* que celui de toutes les autres substances connues. Ainsi, pour l'histamine, par exemple, son action dilatatrice ne peut être démontrée, sur les artéoles des organes perfusés, que si le liquide de perfusion contient des globules rouges et une petite quantité d'adrénaline. Au contraire, l'acétylcholine détermine la dilatation des artères des organes perfusés ou même des artères isolées, lorsqu'on l'ajoute au liquide de Ringer-Loke, sans autre condition spéciale.

A.-J. Clark a montré récemment qu'il existe une relation précise entre la quantité d'acétylcholine injectée sur l'animal vivant et l'abaissement de la pression artérielle, en dehors de toute action cardiaque.

Cet auteur a vérifié, comme nous, que des doses extrêmement faibles de ce corps, de l'ordre de  $4 \times 10^{-6}$  mgr. par kgr., déterminent une chute mesurable de la pression artérielle.

Dans le tableau suivant, l'éminent physiologiste montre le rapport mathématique qui existe entre la quantité d'acétylcholine injectée et la chute de la pression sanguine.

| DOSE<br>EN MGR.<br>PAR KILOGR. $\times 10^{-6}$ | PRESSION ARTÉRIELLE<br>EN MM. HG |              | POURCENTAGE<br>DE LA RÉDUCTION<br>DE<br>PRESSION ARTÉRIELLE |
|---|----------------------------------|--------------|---|
|   | <i>Avant</i>                     | <i>Après</i> |   |
| 1,4   | 70                               | 70           | 0   |
| 4,25  | 72                               | 65           | 10  |
| 14  | 75,6                             | 59           | 21,5  |
| 42,5  | 77                               | 55           | 29  |
| 140   | 74                               | 50           | 32,5  |
| 425   | 68                               | 46           | 32,5  |
| 1.400   | 60                               | 42           | 30  |
| 4.250   | 54                               | 38           | 30  |
| 14.000  | 52                               | 32           | 38,5  |
| 42.500  | 59                               | 32           | 46  |
| 140.000   | 50                               | 22           | 56  |
| 425.000   | 41                               | 46           | 61  |
| 1.200.000                                       | 36                               | 16           | 56  |
| 4.250.000                                       | 32                               | 16           | 50  |

#### B. — VAISSEAUX SPLANCHNIQUES

La vaso-dilatation produite par les dérivés de la choline que nous étudions s'observe également au niveau des viscères, bien qu'à un degré plus faible que sur les artéριοles des membres.

L'acétylcholine détermine une légère vaso-dilatation rénale (Raymond-Hamet). Elle n'amène pas, cependant, de vaso-dilatation pulmonaire.

Cette action sur les petits vaisseaux s'observe même dans les perfusions d'organes, puisque Hunt a montré que l'acétylcholine avait une action antagoniste de celle de l'adrénaline sur la circulation du rein. Fait curieux, O. Voss a tout récemment publié que, d'une part, l'effet vaso-dilatateur de l'acétylcholine est plus marqué lorsqu'il y a un excès de potassium dans les humeurs; que, d'autre part, une quantité exagérée de calcium pourrait, par contre, inverser son action.

Une opinion contraire a cependant été soutenue. Nous renvoyons, sur ce point, aux travaux de A.-J. Clark.

\* \* \*

Parmi les effets vaso-dilatateurs que nous étudions, une place toute spéciale doit être faite à l'exposé de l'action des dérivés choliniques *sur la CIRCULATION CÉRÉBRALE*.

On sait de combien de controverses a été l'objet la physiologie de cette circulation. L'existence même des vaso-moteurs cérébraux a été discutée jusqu'à ces dernières années.

Les travaux les plus récents ont apporté de nombreuses précisions sur ce sujet : aux Etats-Unis, ceux de Cushing, de Forbes et Wolff, de Stanley Cobb; en France, ceux de Tinel, de Loeper, Lemaire et Patel, de Riser et Sorel.

Ces auteurs ont employé des méthodes diverses pour l'étude de la circulation cérébrale.

Tinel s'est servi de l'inscription graphique du pouls et du volume cérébraux. Il a confirmé l'existence déjà signalée de ce qu'il appelle le « paradoxe adrénalinique » : les grosses, moyennes et petites artères émanant de l'hexagone de Willis, la sylvienne et ses branches, en particulier, ne se spasment pas à la suite d'application externe, directe, d'adrénaline, ni quand ce produit est injecté par voie veineuse ou carotidienne.

Loeper, Lemaire et Patel, se servant d'une technique indirecte, inscrivent simultanément les pressions artérielles — directe et récurrente — veineuse et rachidienne.

Riser et Sorel ont employé, après les chercheurs de l'école de Harvard, Forbes et Wolff en particulier, une méthode directe

permettant l'observation des vaisseaux méningo-corticaux à travers un hublot de verre ajusté hermétiquement au-dessus d'une brèche osseuse de trépanation, et comportant un système d'irrigation : c'est l'observation « en milieu clos » ; elle permet l'étude microscopique, la mesure et la photographie des vaisseaux cérébraux.

Mais cette technique a le grave inconvénient d'opérer dans des conditions anormales, après le traumatisme sérieux que représente une trépanation.

Par cette méthode, ces auteurs n'en ont pas moins confirmé la dilatation des artères cérébrales dans l'hypertension adrénalinique. Ils en font, d'ailleurs, un phénomène « purement passif, une banale distension ».

Ils ont constaté, par le même procédé, qu'après injection d'acétylcholine, le volume des artères cérébrales ne se modifierait pas. Mais il n'y a pas alors de spasme, comme avait pu le faire croire à certains la diminution du volume cérébral ; celle-ci n'est due, en réalité, qu'à l'hypotension vasculaire générale.

\*  
\* \* \*

De notre côté, nous avons entrepris, depuis plusieurs années déjà, l'étude des dérivés de la choline sur la circulation cérébrale.

Deux d'entre nous, en collaboration avec M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, ont publié, dès 1928, les premiers résultats de leurs observations chez l'homme (1).

Les nombreux essais que nous avons répétés depuis cette date, chez l'homme et sur l'animal, n'ont fait que confirmer et étendre ces premières données.

*La technique* à laquelle nous nous sommes arrêtés est l'examen à l'ophtalmoscope de l'artère rétinienne.

Il est incontestable que ce mode d'investigation ne peut atteindre une parfaite précision ; l'élément subjectif y a sa part

(1) MAURICE VILLARET, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER et M. JUSTIN-BESANÇON. *C. R. Soc. de Biol.*, 98, 909, 1928.

et y reste important, malgré toutes les précautions apportées aux examens ; l'évaluation du calibre artériel ne peut donc prétendre qu'à une valeur de comparaison.

Il n'en reste pas moins qu'il s'agit là d'une méthode d'exploration commode et moins sujette à erreur que les précédentes.

Nous avons pratiqué tous les examens ophtalmoscopiques dans les mêmes conditions d'éclairage, avec les mêmes instruments.

Nous n'avons admis comme « dilatation nette » que les cas où le diamètre apparent de l'artère rétinienne se trouvait à peu près doublé après l'injection de la substance à étudier.

Cette méthode, malgré son imprécision, toute relative d'ailleurs, a l'immense avantage de permettre d'observer directement une branche des artères du système nerveux central, sans traumatisme aucun, dans des conditions parfaitement physiologiques.

C'est ainsi que nous avons pu faire, après des observations nombreuses, pratiquées sur le chien chloralosé par M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, les constatations suivantes :

1° L'ACÉTYLCHOLINE produit *toujours une dilatation nette et rapide* de l'artère rétinienne; celle-ci se traduit par une augmentation du diamètre de l'artère qui prend une *valeur double ou triple* de son calibre initial.

a) Après *administration intraveineuse* du produit, la dilatation de l'artère rétinienne, presque immédiate, apparaît de cinq à dix secondes après l'injection.

Elle se manifeste pour des doses très minimes, de l'ordre du dixième de milligramme par kilogramme.

Elle est souvent précédée d'une phase, très fugace, ne dépassant pas deux à trois secondes, de constriction légère de l'artère.

Sa durée, assez courte, n'excède pas vingt à trente secondes.

En somme, elle apparaît avec un léger retard sur la chute de pression brusque qui correspond à l'effet cardiaque de l'acétylcholine par voie veineuse ; elle persiste un peu plus longtemps que cette hypotension.

b) Après *injection sous-cutanée* du même corps, la dilatation de l'artère rétinienne n'est pas moins nette ni constante.

Elle apparaît après un temps de latence de quinze à trente

secondes environ, donc un peu plus prolongé que par la voie intraveineuse (ces données se rapportent à des expériences sur le chien ; chez l'homme, les chiffres sont différents, comme nous l'exposons plus loin).

Elle est parfois précédée également d'une vaso-constriction fugace.

Sa durée, sensiblement *plus longue* qu'après injection intraveineuse, varie essentiellement *selon la dose* introduite ; elle va de quatre-vingt-dix secondes, pour les quantités faibles, jusqu'à neuf à dix minutes, pour les doses élevées.

Le fait important, après injection sous-cutanée, est que *l'artériolo-dilatation est nette avec des doses insuffisantes pour abaisser sensiblement la pression artérielle*.

Et, de toutes manières, si, avec des quantités plus élevées d'acétylcholine, la pression artérielle s'abaisse en même temps d'une façon plus ou moins sensible, il ne s'agit là, après introduction hypodermique du produit, que d'une hypotension liée précisément à la vaso-dilatation, sans aucun effet cardiaque concomitant.

c) Nous avons, enfin, complété cette étude chez l'animal en déterminant les effets produits à la fois sur la pression artérielle et l'artère rétinienne par l'injection simultanée ou successive *d'adrénaline et d'acétylcholine*. Nous mettions ainsi à profit la connaissance du fait que nous avons exposé plus haut : les artères cérébrales échappent à la vaso-constriction adrénalinique.

Nos expériences ont été poursuivies sur le chien chloralósé ; elles peuvent se résumer de la façon suivante :

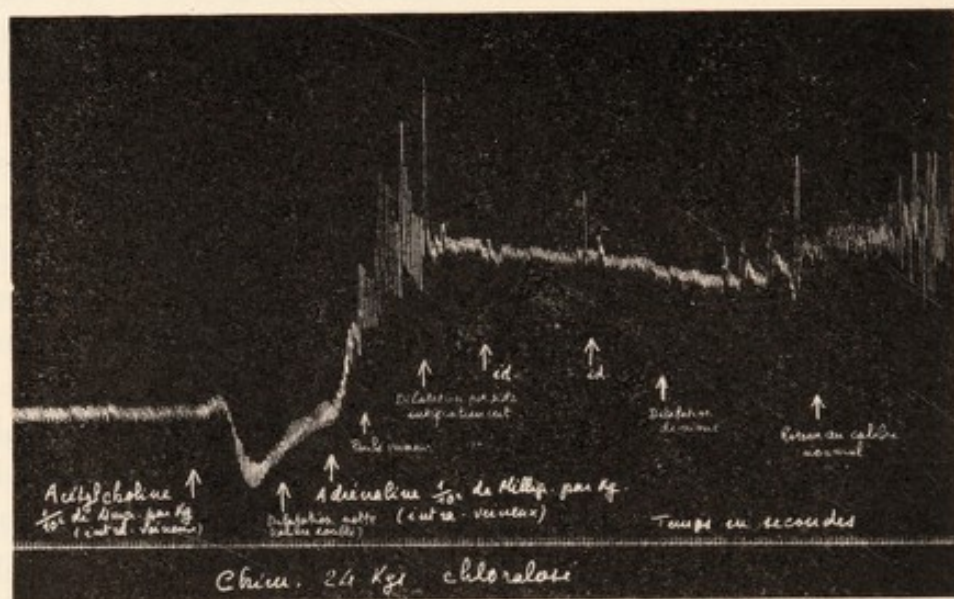
1. *L'injection intraveineuse d'adrénaline (0 mgr. 10 par kgr.) ne détermine pas d'augmentation nette du calibre de l'artère rétinienne, malgré la grosse élévation de la pression artérielle.*

2. *L'administration dans la veine de 0 mgr. 02 par kgr. d'acétylcholine, pratiquée consécutivement à l'injection d'adrénaline, lorsque la pression est revenue à son niveau primitif, produit une dilatation marquée de l'artère rétinienne.*

3. *L'injection intraveineuse d'un mélange de 0 mgr. 05 d'acétylcholine et de 0 mgr. 10 d'adrénaline (par kgr.) détermine une chute transitoire de la pression artérielle, qui tombe de 40 mm.*

pendant quinze secondes, puis une hypertension avec grosses dénivellations systo-diastoliques, la pression systolique s'élevant de 70 mm. ; cette hypertension dure environ une minute. Or, fait capital, *en pleine hypertension adrénalinique, la dilatation acétylcholinique de l'artère rétinienne se produit*; en même temps, la veine devient turgescente et on observe un pouls veineux très important.

4. L'injection d'adrénaline consécutive à celle d'acétylcholine n'empêche pas, non plus, la dilatation de l'artère rétinienne.



TRACÉ 24. — Chien, 24 kgs., chloralosé. Pression carotidienne. Observation, à l'ophtalmoscope, de l'artère rétinienne.

Si l'on administre, en effet, par voie intraveineuse de l'acétylcholine à un chien (0 mgr. 10 par kgr.), la dilatation de l'artère rétinienne est maxima entre la quinzième et la vingtième seconde après l'injection (v. *tracé n° 24*). Au bout de trente-cinq secondes, on injecte 0 mgr. 10 par kgr. d'adrénaline. Aussitôt la pression monte de 80 mm. et se maintient à ce chiffre pendant une minute : or, la dilatation de l'artère rétinienne persiste intégralement en pleine hypertension adrénalinique.

5. Il est, néanmoins, possible, dans certaines conditions de dosage, d'obtenir par l'adrénaline un arrêt de l'artériolo-dilatation

acétylcholinique. C'est ainsi qu'en injectant une faible quantité d'acétylcholine (0 mgr. 01 par kgr.), puis, trente secondes après, 0 mgr. 10 par kgr. d'adrénaline, on réalise, en vingt secondes, un arrêt de la dilatation acétylcholinique.

6. Enfin, si l'on injecte l'acétylcholine, même à forte dose, après avoir déterminé l'hypertension adrénalinique, on a beaucoup plus de difficulté à dilater l'artère rétinienne. C'est ainsi qu'après avoir administré 0 mgr. 1 par kgr. d'adrénaline (voie intraveineuse), nous donnons successivement, toutes les demi-minutes environ, 0 mgr. 2 d'acétylcholine : pas de dilatation ; 0 mgr. 5 : pas de dilatation ; 0 mgr. 5 : pas de dilatation. Ce n'est qu'à la quatrième dose de 0 mgr. 5 que nous observons une dilatation rétinienne légère, et, à la cinquième dose de 0 mgr. 5 d'acétylcholine par kgr., une dilatation nette ; mais à ce moment, la pression a sensiblement baissé sous l'influence de cette dernière substance.

*En résumé, hypertension ou hypotension artérielle et dilatation de l'artère rétinienne sont deux phénomènes que l'on peut facilement dissocier.*

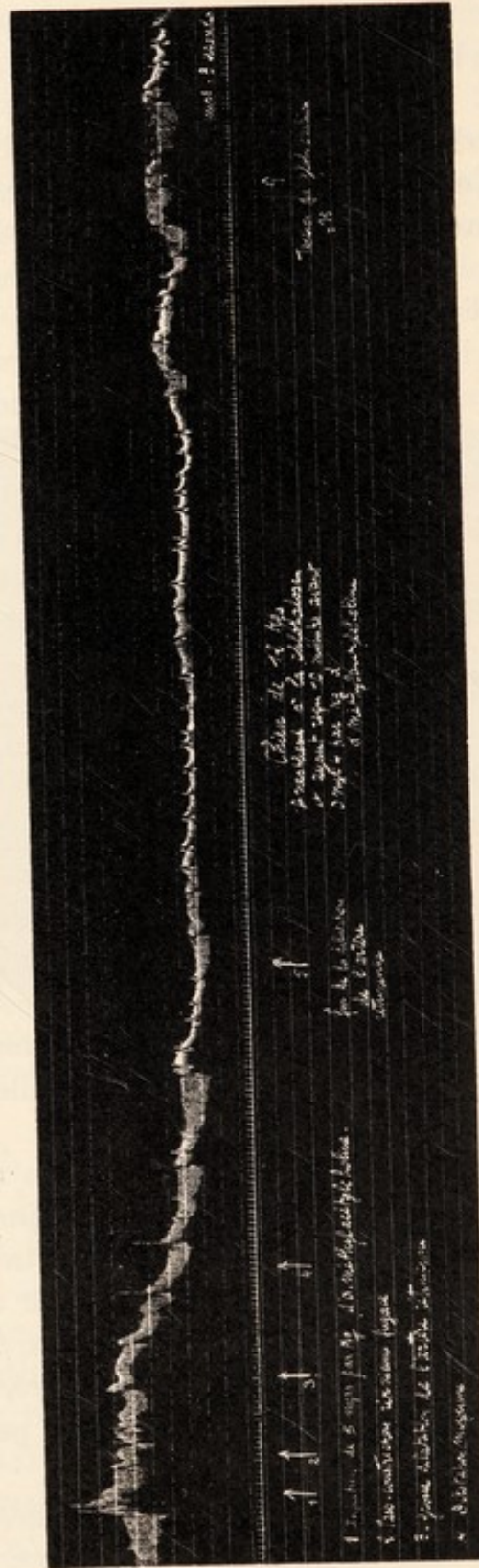
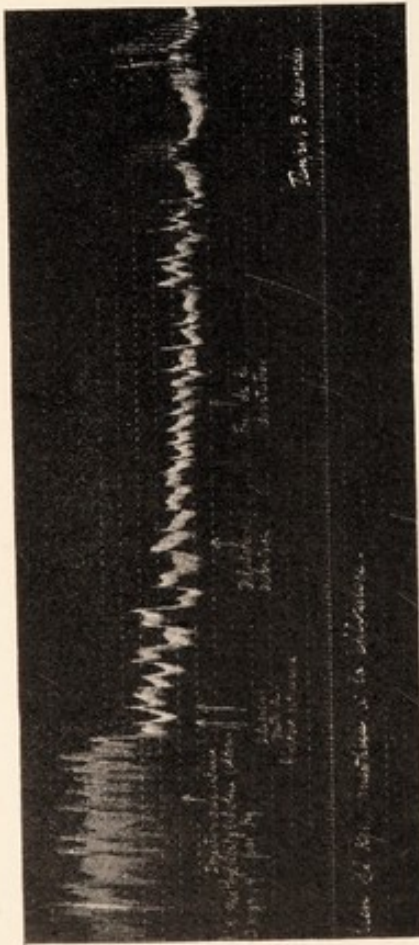
Cette constatation est susceptible d'entraîner des applications cliniques importantes : on conçoit qu'on puisse essayer de traiter un spasme des artères irriguant le système nerveux central et ses annexes par l'injection simultanée d'une dose moyenne d'acétylcholine et d'une petite quantité d'adrénaline ; on est sûr ainsi d'obtenir la dilatation de ces artères sans déterminer de chute de pression artérielle.

2° LA MÉTHYLACÉTYLCHOLINE, LA FORMYLCHOLINE et, en général, tous les dérivés du groupe que nous étudions nous ont fourni, à des degrés divers, des constatations analogues, qu'on les administre par voie veineuse ou par injection sous-cutanée.

a) *Voie sous-cutanée.* — Les deux tracés n<sup>os</sup> 25 et 26 précisent les conditions d'apparition et de durée de la dilatation de l'artère rétinienne après injection, sous la peau, de doses variables de méthylacétylcholine.

Dans l'expérience fixée sur le tracé n<sup>o</sup> 25, nous administrons par voie sous-cutanée une faible dose de ce corps (4/10 de mgr.

**TRACÉ 25.** — Chien, 12 kgs, chloralosé.  
Pression artérielle dans l'artère fémorale. Temps : 3 secondes.  
Injection sous-cutanée de 4/10 de mgr. de *méthylacétylcholine* par kgr.  
Les flèches indiquent, après l'injection, de gauche à droite :  
1<sup>o</sup> dilatation nette de l'artère rétinienne (42<sup>e</sup> seconde) ;  
2<sup>o</sup> dilatation accentuée (2'15"') ;  
3<sup>o</sup> fin de la dilatation (3'30"').



**TRACÉ 26.** — Même expérience que tracé 25. Les flèches indiquent, de gauche à droite : 1<sup>o</sup> injection sous-cutanée de 5 mgr. par kgr. de *méthylacétylcholine*; 2<sup>o</sup> vaso-constriction fugace de l'artère rétinienne; 3<sup>o</sup> grosse dilatation de l'artère rétinienne (60<sup>e</sup> seconde); 4<sup>o</sup> dilatation moyenne; 5<sup>o</sup> fin de la dilatation (4'45"').

par kgr.). La dilatation nette de l'artère rétinienne apparaît vers la quarante-deuxième seconde consécutive ; deux minutes quinze secondes après le début de l'expérience, elle est à son maximum ; elle se termine trois minutes et demie après l'injection, ayant duré en totalité un peu moins de trois minutes.

Sur le même chien (*tracé n° 26*) nous reprenons le même essai avec une dose plus forte de méthylacétylcholine. Il est à noter que la pression artérielle, au moment où nous faisons cette deuxième expérience, est restée basse à la suite de la première injection d'une faible dose de la drogue (7 cm. de Hg au lieu de 12 cm. de pression initiale) : nous retrouvons là un exemple de la longue persistance de l'hypotension entraînée par l'administration sous-cutanée de cette substance. Nous administrons, cette fois, 5 mgr. par kgr. de méthylacétylcholine, par voie sous-cutanée. La dilatation, précédée d'une courte phase de constriction de l'artère, apparaît sensiblement dans le même délai que précédemment ; mais elle est d'emblée très accentuée. Elle persiste, d'autre part, plus longtemps : près de quatre minutes.

La pression artérielle, cependant, tombe à un chiffre très bas (3 cm. 1/2 de Hg).

Cette hypotension se prolonge très longtemps. Une telle constatation inspire la remarque suivante.

On trouve ici — avec une dose élevée et en employant la méthylacétylcholine — un phénomène inverse de celui que nous indiquions plus haut, à propos de l'emploi de faibles quantités d'acétylcholine par voie sous-cutanée, à savoir : la possibilité d'observer la dilatation de l'artère rétinienne sans hypotension artérielle. Ici, au contraire, la pression artérielle reste abaissée longtemps après qu'a pris fin l'artériolo-dilatation rétinienne.

Comme corollaire, nous pouvons répéter ce que nous avons fait remarquer déjà : hypotension artérielle et dilatation de l'artère rétinienne sont deux phénomènes qu'on peut facilement dissocier.

b) *Voie digestive.* — Enfin, nous avons observé, avec la méthylacétylcholine, un fait du plus haut intérêt : ce corps, introduit dans le jéjunum, avec la technique que nous avons indiquée, provoque également *une dilatation nette de l'artère rétinienne.*

Par conséquent, l'hypotension artérielle obtenue par la voie digestive relève du même mécanisme que celle qu'on observe en employant l'administration veineuse ou sous-cutanée.

\* \* \*

Nous pouvons conclure de cette étude, que :

1° Les corps que nous avons étudiés possèdent tous une puissante action vaso-dilatatrice.

2° Cette vaso-dilatation porte spécifiquement et uniquement sur l'artériole.

3° Cette dilatation artériolaire est toujours constatée, quelle que soit la voie d'introduction employée : veineuse, sous-cutanée ou même digestive, pour certaines substances.

Mais elle est spécialement intéressante après injection sous-cutanée, car elle constitue alors l'effet prépondérant ou même unique, à certaines doses, sur l'appareil circulatoire.

### C. — PRESSION VEINEUSE

Nous avons étudié dans les chapitres précédents les effets hypotenseurs de quelques dérivés choliniques sur la pression artérielle ; puis nous avons montré que cette action dépressive est liée à une vaso-dilatation puissante, s'exerçant électivement au niveau de l'artériole.

Chemin faisant, nous avons exposé quelles démonstrations ont pu être données de cette localisation précise du point d'attaque des dérivés choliniques sur les petits vaisseaux. Nous avons vu, en particulier, que les effets artériolaires des dérivés choliniques peuvent être opposés à l'action, électivement capillaire, d'une autre substance vaso-dilatatrice et hypotensive : l'histamine.

Il n'est pas sans intérêt d'envisager maintenant la répercussion de cette vaso-dilatation artériolaire, non plus en amont, sur le système artériel, mais en aval, sur la pression veineuse.

Ces variations de la pression dans les veines *en fonction de l'état des petits vaisseaux* constituent un problème qui est loin d'être simple. Il a été, d'ailleurs, relativement peu étudié de ce point de vue défini. Aussi, nous étendrons-nous assez longuement sur cette question, dont l'intérêt nous paraît grand, et à laquelle nos recherches personnelles nous ont permis d'apporter maintes précisions. Ces faits ont été exposés déjà par nous dans des travaux antérieurs et dans la thèse de l'un de nous (1).

Les notions classiques de physiologie sur ce sujet sont, en effet, trop simplistes et reposent plus sur le raisonnement que sur des données objectives. En particulier, le schéma toujours reproduit, qui fait correspondre une élévation de la pression veineuse à toute vaso-dilatation, une baisse à toute vaso-contraction, est trop rigide et ne répond pas, comme nous le verrons, à la complexité des faits.

Nous avons enregistré, chez le chien, la pression tantôt dans la veine crurale, au moyen d'une canule placée dans une collatérale, tantôt au niveau du confluent jugulaire sous-clavier, la canule étant introduite par la jugulaire externe. La pression dans les veines était transmise directement par l'intermédiaire de la solution anticoagulante à un manomètre à eau. Nos tracés reproduisent donc la valeur réelle de la pression veineuse et de ses variations, en centimètres d'eau (à cette réserve près que la densité de la solution employée diffère très faiblement de celle de l'eau).

Dans ces conditions, nous avons constaté que, au cours de la vaso-dilatation provoquée par l'*acétylcholine*, la pression veineuse s'élève, en même temps que se produit l'hypotension artérielle.

Sur ce point, du moins, les données physiologiques traditionnelles sont donc vérifiées.

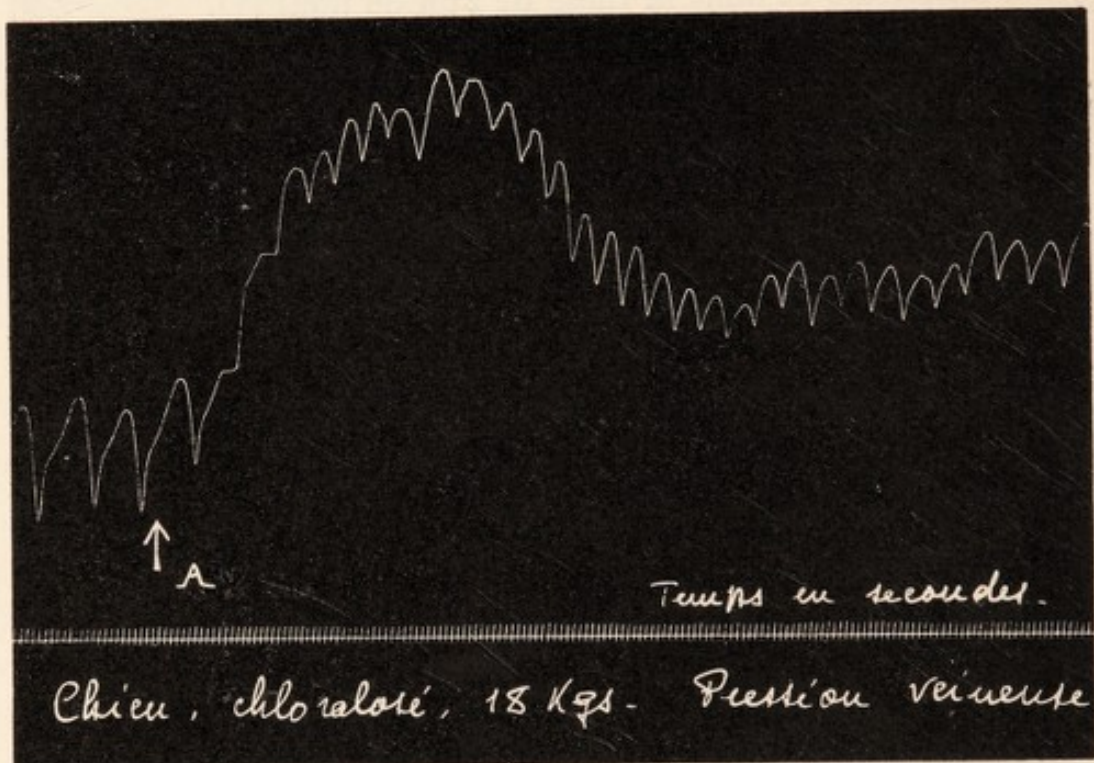
Plusieurs exemples nous permettent de préciser les conditions d'apparition de ce phénomène :

Notre tracé n° 27 montre la très forte élévation de la pression veineuse provoquée par une dose relativement élevée d'acétyl-

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA. *Rapport au XXII<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine*, Paris, octobre 1932; et RENÉ CACHERA, *L'acro-asphyxie. Thèse de Paris*, 1933.

choline (1 mgr. intraveineux chez un chien de 18 kgs). Mais, ici, l'action cardiaque peut venir altérer la netteté de l'origine vasculaire périphérique de cette hypertension veineuse.

L'objection est moins valable déjà pour l'expérience que reproduit notre *tracé n° 28*. La dose injectée est beaucoup moindre ( $\frac{1}{2}$  mgr. pour un chien de 28 kgs). L'action cardiaque est très passagère ; l'hypertension veineuse est manifeste.



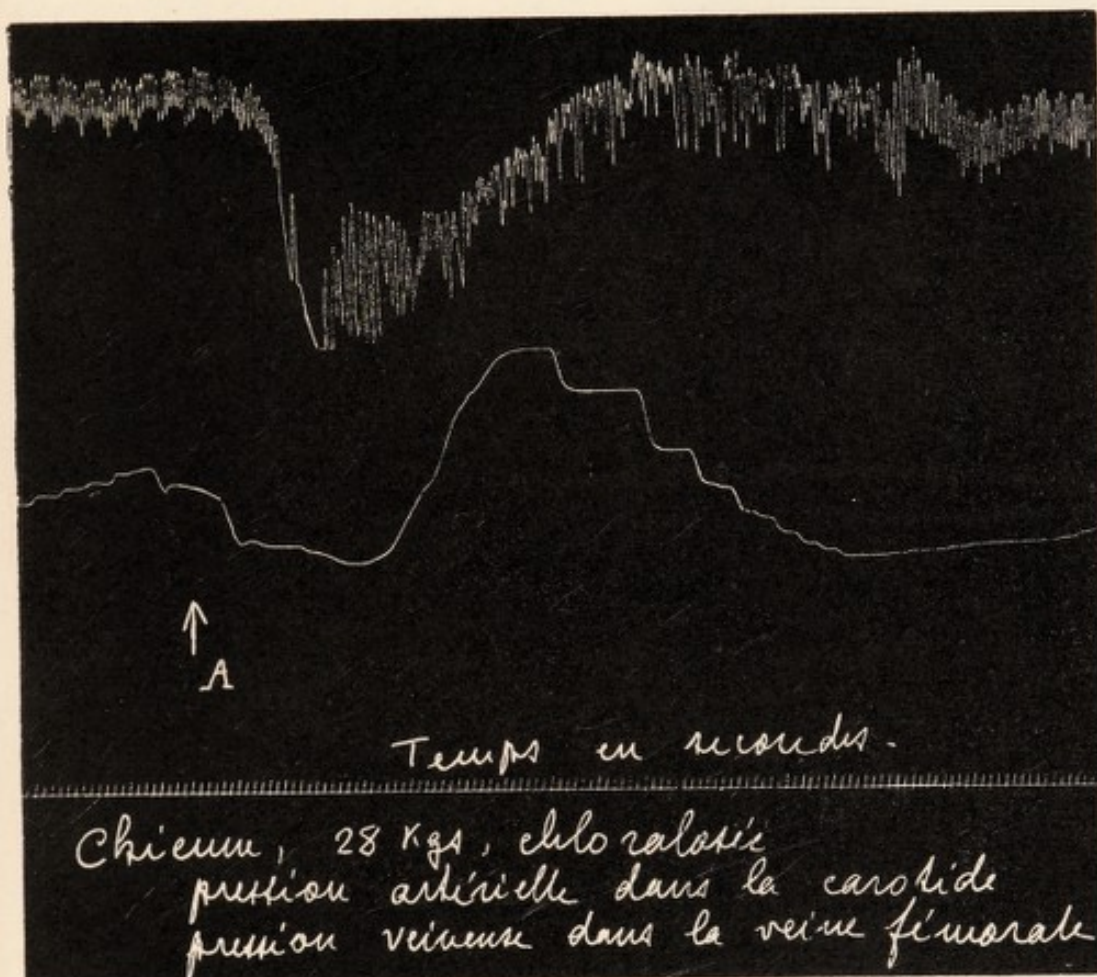
*TRACÉ 27.* — Chien, 18 kgs, chloralosé. Pression veineuse. En A, acétylcholine 1 milligr. (intraveineuse) : Hypertension veineuse.

Enfin, en *injection sous-cutanée*, l'acétylcholine élève aussi la pression veineuse. Or, par cette voie, et aux doses minimales employées, comparables à celles que l'on utilise chez l'homme en thérapeutique, on sait, comme l'un de nous l'a montré et comme nous le verrons plus loin (v. p. 211), qu'il n'existe pas d'action cardiaque, et que l'hypotension artérielle manque ou demeure légère et progressive. Par contre, *la dilatation artériolaire a été vérifiée, à maintes reprises, tant chez l'animal que chez l'homme.*

Or, dans ces cas, l'élévation lente et modérée de la pression veineuse (v. tracé n° 29) se produit cependant.

\* \* \*

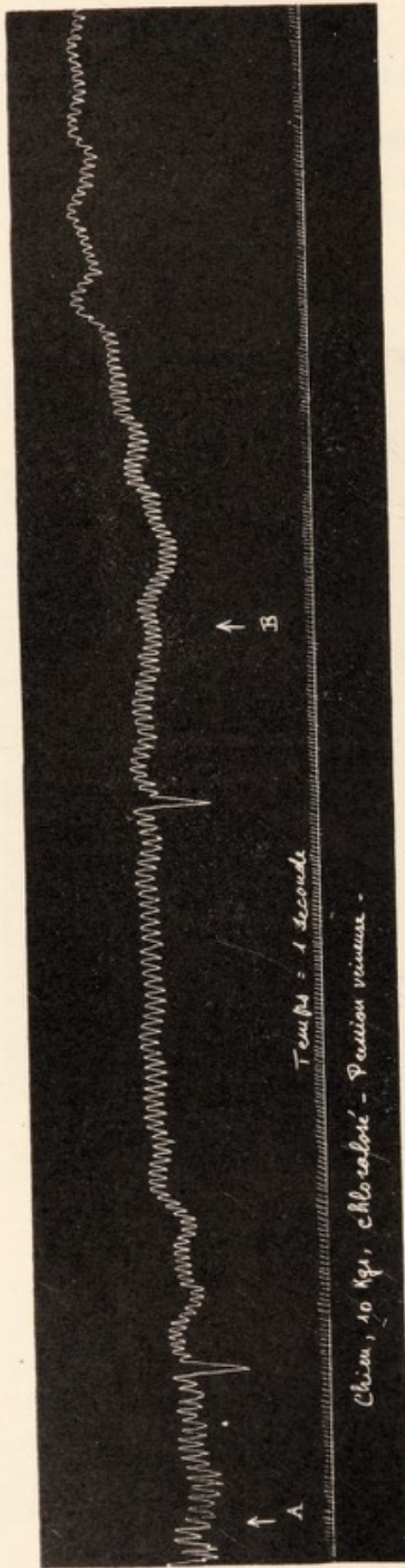
L'acétylcholine, donc, entraîne une élévation de la pression



TRACÉ 28. — Chienne, 28 kgs, chloralose. — En haut, pression carotidienne. — En bas, tension veineuse. — En A, acétylcholine,  $\frac{1}{2}$  milligr. (intraveineuse) : Hypertension veineuse.

veineuse périphérique. Le mécanisme de cette hypertension est complexe.

En premier lieu, l'acétylcholine exerce sur le cœur, à dose élevée, un effet puissant qui amène une *diminution considérable du débit cardiaque*, et, par suite, contribue à élever la pression veineuse.



TRACÉ 29. — Chien, 10 kgs, chloralose. — Pression veineuse. — En A, acétylcholine, 0 gr. 005 par kgr. (injection sous-cutanée). En B, acétylcholine, 0 gr. 0,1 par kgr. (injection sous-cutanée). — La dose de  $\frac{1}{2}$  cgr. par kgr. laisse la pression veineuse à peu près inchangée. Par contre, avec 1 cgr. par kgr., l'élévation lente de celle-ci est nette.

Mais l'action cardiaque, bien que réelle, n'est pas seule en cause. Elle peut faire défaut et l'hypertension veineuse survenir cependant, comme nous venons de le montrer (tracé n° 29) ; alors, seule la *vaso-dilatation périphérique* intervient.

De plus, l'acétylcholine est douée d'une action directe, constrictrice sur les veines (Kl. Gollwitzer-Meier) : mais cet effet est faible et ne peut suffire à entraîner l'élévation considérable de la pression veineuse que nous avons observée.

Celle-ci reste donc à expliquer, surtout, par les phénomènes vasomoteurs périphériques : dans certains cas même, par eux exclusivement (injection sous-cutanée d'une dose faible).

L'action dilatatrice de l'acétylcholine s'exerce, nous l'avons vu, au niveau de l'artéριοle. On comprend que, dans ces conditions, le barrage périphérique étant dimi-

nué, il s'établisse une élévation de tension dans les veines, en même temps que la pression artérielle est abaissée. La simple explication classique est ici valable, de même que, par exemple, pour les effets sur la pression veineuse de l'adrénaline inversée par la paralysie du sympathique : bref, dans tous les cas où l'action dilatatrice est analogue à celle que provoque le jeu du système nerveux vaso-moteur.

Encore faut-il noter que, pour la réalisation de ce schéma simple, l'action compensatrice du lac capillaire doit ne pas entrer en jeu, car, s'ouvrant à la circulation, celui-ci absorberait et masquerait facilement les modifications du débit artériolaire. Cette condition n'est sans doute pas réalisée par l'acétylcholine, qui paraît posséder, au contraire et par surcroît, un effet légèrement constricteur sur les capillaires. Tous les éléments se trouvent donc ainsi réunis pour établir une communication plus directe entre systèmes artériel et veineux, donc en faveur d'une tendance convergente de leurs niveaux tensionnels (1).

En marge de cette étude, nous croyons utile de grouper les deux catégories suivantes de faits :

A. — PHÉNOMÈNES D'ANISERGIE CIRCULATOIRE  
PROVOQUÉS PAR L'ADMINISTRATION DES ESTERS  
DE LA CHOLINE

Dès le début de nos recherches chez l'homme, avec M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, nous avons dit que nous avons été frappés par ce fait que l'injection sous-cutanée de certaines doses d'acétylcholine est susceptible de provoquer une dilatation importante de l'artère rétinienne, dans le temps même où la pression artérielle générale ne subit qu'un fléchissement nul ou insignifiant.

Ce phénomène nous paraît constituer un exemple d'« ani-

(1) La  $\epsilon$ . méthylacétylcholine injectée à faible dose par voie sous-cutanée provoque une hyperension veineuse et rachidienne en dehors de tout effet cardiaque (A. LEMAIRE et R. LACHELIN).

*sergie circulatoire* », telle que nous l'avons définie (1) d'après une série d'expériences physiologiques, c'est-à-dire une inégalité de réactions au niveau des différents territoires vasculaires, sous l'influence de la drogue injectée.

Au cours de l'administration des esters vagomimétiques de la choline, il est, en effet, possible de mettre en évidence ces manifestations d'autonomie circulatoire relative, telles qu'elles permettent l'établissement régional simultané de régimes de pression différents, et cela aussi bien dans le territoire artériel qu'au niveau du système veineux.

Différentes techniques peuvent servir à mettre en évidence l'existence de ces modifications circulatoires segmentaires, locales.

La première, la plus simple, consiste à étudier la circulation rétinienne tandis qu'on mesure ou qu'on enregistre les variations de la pression artérielle.

Une autre, que nous avons longuement étudiée, dérive de la méthode de Nolf, employée également par Brouha, Amiaux et Simonnet. Elle consiste dans la mesure simultanée comparée de la pression récurrente artérielle des extrémités des membres et de la tension artérielle générale. Rappelons que la pression dite récurrente est celle qu'on obtient en introduisant une canule dans le bout périphérique d'une artère, préalablement sectionnée. On enregistre ainsi la tension sanguine maintenue dans le segment distal du membre par les anastomoses, en inscrivant, en même temps, la tension artérielle générale. On peut, de cette façon, interpréter les variations de la pression récurrente relativement à celles de la tension générale.

F. L. Soler, qui a décrit et employé cette double kymographie, dès 1912, a été également le premier à appliquer cette méthode à l'étude des variations vaso-motrices provoquées par l'injection d'acétylcholine.

Grâce à ces techniques, nous avons pu mettre en évidence des phénomènes d'anisergie circulatoire provoqués, aussi bien par l'acétylcholine que par la méthylacétylcholine.

(1) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Les Anisergies circulatoires. (*Presse Médicale*, n° 86, 28 octobre 1931.)

a) *Anisergie circulatoire provoquée par l'acétylcholine*

En 1928, F. L. Soler, enregistrant à la fois la tension artérielle générale et la pression récurrente dans la carotide, montrait que, après injection intraveineuse de 1 mgr. d'acétylcholine chez le chien, la pression récurrente carotidienne baissait relativement beaucoup plus que la tension artérielle générale. Les tracés qu'il fournit à l'appui de ses recherches sont très démonstratifs.

Nous avons pu, dans de nombreuses expériences, confirmer celles de F. L. Soler, non seulement par des doubles kymogrammes carotidiens, mais encore en enregistrant simultanément la pression dans le bout central de la fémorale droite et dans le segment périphérique de la fémorale gauche.

Enfin, nous renvoyons à d'autres chapitres de ce livre pour l'étude de phénomènes d'anisergie extrêmement frappants, telle par exemple la dilatation active de l'artère rétinienne, en pleine hypertension artérielle générale, lorsqu'on a administré simultanément adrénaline et acétylcholine (voir p. 76).

b) *Anisergie circulatoire provoquée par la méthylacétylcholine*

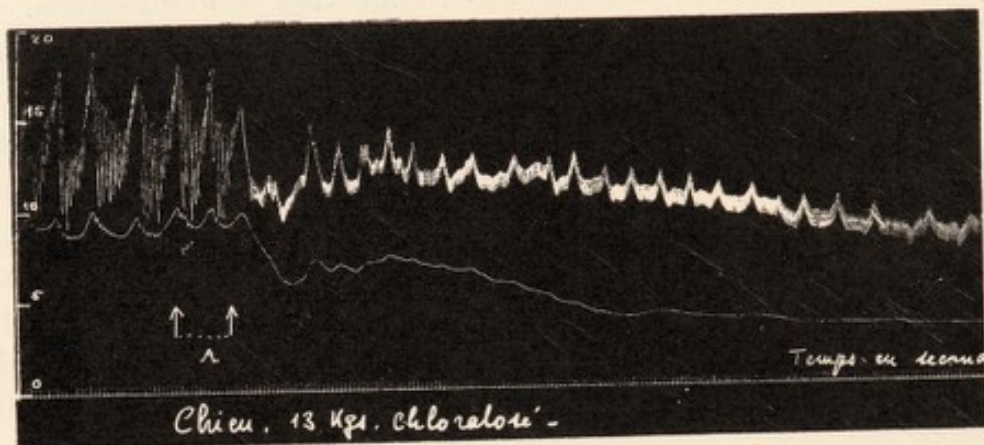
Cette substance se prête admirablement à l'observation des phénomènes d'anisergie circulatoire, car son action hypotensive, lorsqu'on l'administre par voie sous-cutanée, est extrêmement prolongée.

Injectée sous la peau d'un chien de 13 kgs, anesthésié à la chloralose, à la dose de 5 mgr. par kgr., la méthylacétylcholine produit presque immédiatement une chute profonde de la pression récurrente, laquelle n'est pas accompagnée, à beaucoup près, d'une baisse aussi rapide de la tension générale (v. *tracé n° 30*). Il s'est donc produit une inégalité régionale flagrante dans les variations de la pression artérielle sous l'influence de la drogue injectée.

Avec M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, nous avons pu constater une anisergie dans le territoire artériel splanchnique sous l'influence

de la méthylacétylcholine. Injectant chez un chien la dose ci-dessus indiquée, nous avons constaté que la dilatation de l'artère rétinienne, qui se produit rapidement, cesse au bout d'une dizaine de minutes, alors que, pendant des heures, l'hypotension générale persiste.

Ces différentes expériences montrent donc à l'évidence qu'il ne faut pas considérer les esters de la choline seulement comme des hypotenseurs généraux, mais également comme susceptibles de déter-



TRACÉ 30. — Chien, 13 kgs, chloralose.

De haut en bas :

pression carotidienne ;

pression récurrente dans l'artère fémorale.

Temps en secondes.

En A. : Méthylacétylcholine : 0 gr. 005 par kgr.

*miner des vaso-dilatations locales complètement indépendantes des variations circulatoires générales.*

En effet, l'expérience nous a bien montré que, selon la dose, la voie d'introduction de la substance étudiée, et, par suite, la superposition d'une action cardiaque à l'effet vasculaire, mais surtout suivant l'intensité de la réponse de certains secteurs vasculaires, il est possible de faire varier l'une par rapport à l'autre pression récurrente et tension artérielle générale de façons très diverses.

L'intérêt de nos artifices expérimentaux est précisément de révéler pour quelle dose, par quelles voies d'introduction, l'effet d'une substance donnée peut se montrer dissocié, en produisant, par un phénomène d'anisergie, une action optima sur la circula-

tion périphérique, tout en respectant au maximum la pression générale.

Nous avons établi la réalité de telles anisergies ; il faut en souligner l'importance pratique dans tous les cas où l'on cherche à utiliser dans un but thérapeutique l'action vasculaire, constrictrice ou dilatatrice, d'un agent pharmacodynamique donné, électivement, à l'exclusion de ses autres propriétés actives sur le cœur ou sur la pression artérielle générale.

#### B. — ACTION DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE SUR CERTAINES RÉACTIONS CIRCULATOIRES

Non seulement les esters vagomimétiques de la choline produisent pour leur propre compte une chute de la pression artérielle, liée, partie à leur action sur le cœur, partie à leurs propriétés vasculaires, mais encore ils modifient profondément certaines réactions circulatoires.

C'est à ce titre que nous devons faire mention ici :

1° de l'action excito-sécrétoire de ces dérivés choliniques sur la glande surrénale ;

2° des modifications du réflexe de Brown-Sequard et Tholozan sous l'influence de ces esters de la choline ;

3° des changements apportés aux réactions cardio-vasculaires de l'embolie cérébrale chez l'animal traité par les dérivés choliniques.

##### 1° *Acétylcholine et sécrétion adrénalinique*

Dès les premières recherches sur l'acétylcholine, le rôle d'une sécrétion adrénalinique déclenchée par les esters choliniques est apparu infiniment probable.

Un des arguments les plus frappants a été fourni par ce qu'on a appelé l'inversion des effets de l'acétylcholine par l'atropine.

Chez l'animal atropinisé, l'injection d'acétylcholine détermine

une élévation tensionnelle, au lieu de la chute habituelle de la pression artérielle.

Houssay et Molinelli ont montré de façon directe cette sécrétion d'adrénaline sous l'influence de l'acétylcholine. Ils en ont fourni la preuve grâce à la technique de l'anastomose surrenalo-jugulaire. Ils ont montré, d'autre part, que, parmi les substances qui, injectées directement dans la médullo-surrénale, provoquent une décharge adrénalinique, l'acétylcholine est une des plus actives.

Plus récemment, Raymond-Hamet a démontré que, sur l'animal yohimbinisé et atropinisé, l'acétylcholine provoque une chute tensionnelle. Ce phénomène s'explique de la façon suivante : chez l'animal atropinisé, l'acétylcholine ne peut plus déterminer d'hypotension ; mais elle continue à provoquer la sécrétion de l'adrénaline. Or, l'animal, ayant, d'autre part, reçu de l'yohimbine, les effets circulatoires de cette adrénalino-sécrétion sont inversés et il se produit de l'hypotension artérielle.

Bientôt Loeper et Lemaire devaient démontrer que l'hypotension déterminée par l'injection sous-cutanée d'acétylcholine chez l'animal se trouvait singulièrement renforcée et prolongée si celui-ci avait reçu, au préalable, une quantité d'yohimbine de l'ordre de 2 mgr. par kgr. On comprend le mécanisme de ce phénomène si l'on songe que l'yohimbinisation préalable supprime, ou plutôt inverse, la réaction hypertensive de l'adrénalino-sécrétion déclenchée par l'acétylcholine.

Nous-mêmes, avec la collaboration de MM. Loeper et Lemaire, avons constaté que les effets hypotenseurs de la méthylacétylcholine étaient non moins accentués par l'yohimbinisation préalable. Mais, de plus, nous avons fait, avec M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, cette remarque curieuse, que l'injection antérieure d'yohimbine, bien qu'accroissant l'hypotension artérielle en intensité et en durée, supprime l'action dilatatrice sur l'artère rétinienne provoquée par l'injection de certains esters choliniques.

Cette hypersécrétion adrénalinique provoquée par l'acétylcholine chez l'animal atropiné a été étudiée récemment à nouveau par Raymond-Hamet, qui en a souligné l'intérêt pharmacodynamique général. Cet auteur montre que l'hypertension artérielle

provoquée par l'acétylcholine, chez l'animal atropiné, relève à la fois d'un mécanisme nerveux et humoral.

## 2° Méthylacétylcholine et réflexe de Brown-Sequard et Tholozan

Les recherches de Brown-Sequard et Tholozan ont mis en évidence l'existence de réflexes vasculaires contro-latéraux. Ils consistent essentiellement en ce fait que le déclenchement d'un processus vaso-constrictif ou vaso-dilatateur au niveau d'un membre détermine, par voie réflexe, des réactions semblables au niveau du membre homologue.

Ce phénomène, maintes fois confirmé, a encore été étudié récemment par Billard et Dodel, qui en ont montré tout l'intérêt au point de vue clinique.

Nous avons repris l'étude de ce réflexe en utilisant la double kymographie artérielle, directe et récurrente (v. *tracé n° 31*) :

Sur un chien, nous enregistrons la pression artérielle générale au niveau d'une carotide.

D'autre part, nous prenons la pression récurrente fémorale au niveau de la patte gauche.

Puis nous injectons une suspension huileuse de poudre de lycopode dans le courant artériel de la patte droite.

Il se produit immédiatement une vaso-constriction intense qui retentit sur le membre homologue, déterminant du côté gauche une élévation considérable de la pression récurrente.

Cette expérience montre avec évidence l'ampleur du réflexe vasculaire de Brown-Sequard et Tholozan.

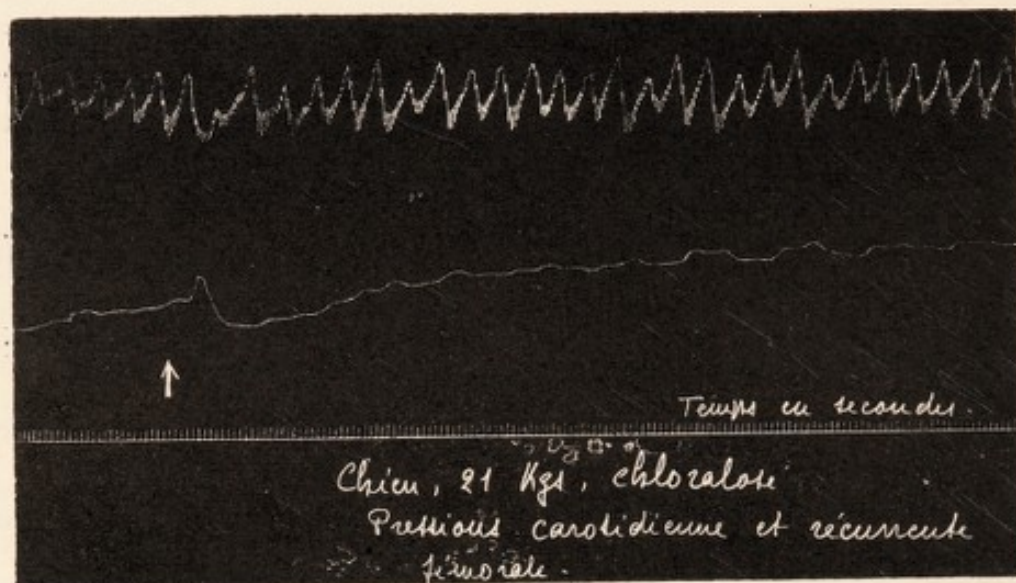
Or, chez l'animal ayant reçu 4 mgr. par kgr. de méthylacétylcholine par voie sous-cutanée, ou une dose dix fois plus grande d'acétylcholine, le réflexe de Brown-Sequard et Tholozan se trouve en quelque sorte inversé. L'injection irritante dans la patte droite, loin de déterminer une vaso-constriction à gauche, provoque au contraire une vaso-dilatation (v. *tracé n° 32*).

Nous apportons cette démonstration physiologique comme un appoint au mode d'action des dérivés choliniques dans certains spasmes vasculaires.

## 3° Etudes sur l'embolie cérébrale

Avec la collaboration de M. Stanislas de Sèze, nous avons poursuivi, dans ces derniers mois, une série de recherches sur les effets cardio-vasculaires des embolies cérébrales expérimentales.

Au cours de ces expériences, nous avons été frappés par l'action



TRACÉ 31. — Chien, 21 kgs, chloralose.

De haut en bas :

pression carotidienne ;

pression récurrente dans l'artère fémorale gauche.

Temps en secondes.

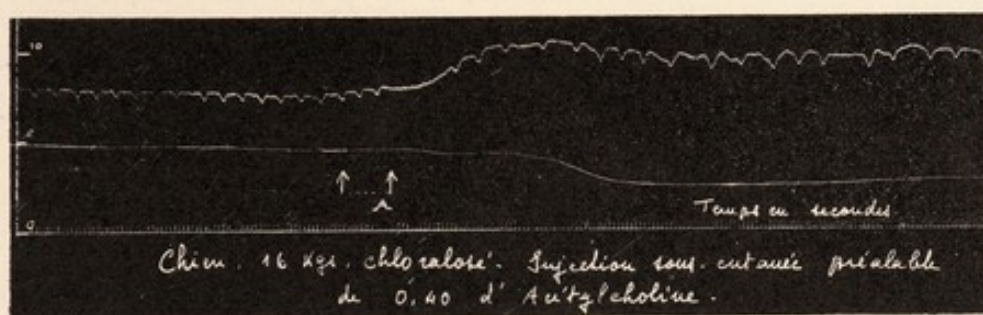
Embolie dans l'artère fémorale droite (suspension huileuse de poudre de lycopode) ; réflexe vaso-constricteur croisé de Brown-Séguard et Tholozan.

profonde des esters de la choline sur les réactions circulatoires déclenchées par l'embolie cérébrale.

En premier lieu, nous avons observé que, après l'injection sous-cutanée d'une forte dose d'acétylcholine chez le chien, l'hypertension consécutive à l'embolie cérébrale était fortement atténuée ou faisait défaut. La démonstration du rôle de l'ester cholinique dans ce phénomène est confirmée par la contre-épreuve suivante : après atropinisation, les effets cardio-vasculaires de

l'embolie cérébrale se traduisent par une hypertension artérielle, tout comme chez l'animal normal, car l'atropine a supprimé les effets vasculaires de l'acétylcholine.

D'autre part, avec la collaboration de Stanislas de Sèze et de M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, nous avons pu observer, directement, cet effet antispasmodique artériolaire des dérivés choliniques. Examinant à l'ophtalmoscope l'artère rétinienne des chiens, pendant que nous déterminions l'embolie cérébrale par injection d'une quantité donnée de pâte au minium dans l'artère carotide interne, nous avons constaté la production d'un spasme artériolaire au niveau de la rétine. Or, fait très intéressant, ce spasme



TRACÉ 32. — Chien, 16 kgs, chloralosé. Même disposition que sur le tracé précédent.

Injection préalable de 0 gr. 40 d'acétylcholine (voie sous-cutanée). Embolie dans l'artère fémorale droite, comme dans l'expérience précédente : vaso-dilatation périphérique.

se produit non seulement du côté où l'embolie a été effectuée (et où des traces de minium ont pu pénétrer dans l'artère rétinienne comme le révèlent les radiographies), mais également dans l'œil opposé. Ce phénomène est très intéressant, car il montre la propagation contro-latérale des spasmes vasculaires cérébraux, soit qu'il s'agisse d'une participation générale des artères de l'encéphale à un processus irritatif, soit qu'il se produise un réflexe contro-latéral vasculo-sensitif et vaso-moteur, homologue de celui de Brown-Sequard et Tholozan au niveau des membres inférieurs.

Or, ce spasme de l'artère rétinienne consécutif à l'embolie cérébrale ne se produit ni du côté embolisé, ni du côté homologue,

lorsque l'animal a reçu auparavant une dose suffisante d'acétylcholine par voie sous-cutanée.

On voit donc combien l'administration des dérivés choliniques modifie, de façon variée et prolongée tout à la fois, les différentes réactions circulatoires.

### 3° EFFETS DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE SUR LE CŒUR

Nous étudierons successivement, à ce point de vue, l'acétylcholine, puis quelques autres dérivés de la choline.

#### A. — EFFET « VAGAL » DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE CŒUR

*L'action de l'acétylcholine sur le cœur se rattache à des problèmes physiologiques du plus haut intérêt, puisqu'elle est liée à des questions aussi discutées que celles du transport humoral de l'excitation nerveuse, du rôle respectif des éléments nerveux et musculaire dans le fonctionnement cardiaque, enfin du mode d'action du pneumogastrique sur le cœur.*

Dès 1915, Hunt et Taveau avaient montré que l'acétylcholine a une action *inotrope* et *chronotrope négative*, semblable à celle qu'on obtient par excitation faradique du vague.

Si l'on se reporte à notre *tracé n° 3*, p. 29, on constate que l'acétylcholine détermine sur le cœur un effet identique à celui qu'on provoque lorsqu'on excite le bout périphérique du pneumogastrique.

Avant d'exposer l'action *bathmotrope* de l'acétylcholine, qu'il nous soit permis de rappeler rapidement comment Henri Frédéricq a été amené à envisager l'existence du transport humoral de cet effet du vague chez la grenouille.

Henri Frédéricq a d'abord tenté de préciser la nature de cette action : les résultats obtenus antérieurement par divers auteurs, sur le sens de l'excitabilité du myocarde pendant la faradisation du vague, n'étaient pas, en effet, concordants. Pour serrer de plus près les faits, H. Frédéricq abandonna la méthode d'analyse de cette excitabilité par la mesure du seuil d'excitation. En suivant les techniques proposées par Lapique, il se servit de la chronaxie pour approfondir cette analyse. Ses recherches ont été, d'ailleurs, confirmées par Lapique et C. Weil : ces auteurs, comme Frédéricq, ont trouvé que la faradisation du pneumogastrique modifie beaucoup l'excitabilité du cœur, en diminuant sa chronaxie.

Il était ensuite nécessaire de montrer que cette action bathmotrope peut être transmise par les humeurs. Pour mettre en évidence ce transport humoral, H. Frédéricq a procédé à deux groupes d'expériences :

a) Dans une première série de recherches, il utilise deux grenouilles à système nerveux central détruit. A l'intérieur de la veine cave inférieure de la première, on place une canule de verre qui amène au cœur du milieu de Ringer ; l'une des crosses aortiques étant liée, cette solution s'écoule par l'autre et est ensuite conduite à la veine cave inférieure d'une autre grenouille, placée au-dessous de la première.

Le liquide venant du premier animal irrigue donc les cavités cardiaques du deuxième. Il est alors facile de déterminer la chronaxie du cœur du deuxième animal, soit pendant la faradisation du vague du premier, soit pendant les périodes de repos comprises entre des excitations successives.

b) Dans une deuxième série d'expériences, le cœur, laissé en place, est irrigué par le Ringer introduit dans la veine cave inférieure. On fait passer quatre ou cinq fois cette solution, en un quart d'heure, pendant lequel le pneumogastrique est laissé au repos. Puis on fait circuler une autre portion du milieu de Ringer, pendant qu'on produit la faradisation intermittente du pneumogastrique. Le premier liquide constitue celui de repos, le deuxième, le milieu vagal.

Il est facile d'étudier les propriétés physiologiques de ces deux solutions en se servant, comme test, du cœur isolé d'un

deuxième animal de même espèce. On le suspend à un petit crochet d'argent qui sert d'électrode négative, et on l'immerge successivement dans le liquide de repos, puis dans la solution vagale ceux-ci étant placés dans un petit cristalliseur où se trouve l'électrode positive. On est en mesure, dans ces conditions, de déterminer la chronaxie, d'abord quand le cœur baigne dans le liquide de repos, puis quand il est plongé dans le milieu vagal.

Ces expériences ont été régulièrement positives : le cœur placé dans le liquide vagal montre régulièrement une diminution de sa chronaxie.

L'action bathmotrope du pneumogastrique s'exerce donc, comme la chronotrope, l'inotrope et la dromotrope, par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral, et elle peut être transportée d'une préparation à l'autre.

Ces expériences ont amené Henri Frédéricq, d'une part, Witanowski, de l'autre, à rechercher quelle est la substance qui est ainsi capable de déterminer sur le cœur une action bathmotrope par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral.

Witanowski, sous la direction de Loewi, a été porté à admettre que ce corps s'apparente à la choline ; il a soupçonné qu'il pouvait être la neurine, car, en acétylant les liquides de perfusion du cœur contenant la substance vagale, il n'avait pas observé une augmentation de leur activité. Cette dernière expérience de Witanowski est critiquable, si l'on veut bien se reporter à notre étude chimique où nous montrons la difficulté d'obtenir un bon rendement par une acétylation directe de la choline en quantités aussi faibles. Aussi, Henri Frédéricq a repris cette étude en se servant directement de l'acétylcholine.

Ayant démontré que la faradisation du pneumogastrique diminue la chronaxie des extrasystoles provoquées du ventricule, et pensant que cette action s'exerce par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral, il s'était demandé si les poisons qui sont connus comme des modificateurs du rythme cardiaque n'agissent pas d'une façon systématique sur l'excitabilité du myocarde. S'il est vrai que les nerfs du cœur modifient l'excitabilité par la libération de substances nouvelles à action bathmotropique, dont on note

l'apparition dans le liquide de circulation artificielle, on peut escompter une action analogue des poisons cardiaques usuels : l'administration de substances vagomimétiques doit raccourcir la chronaxie du cœur, et c'est, effectivement, ce que l'expérimentation vient confirmer.

Voici le résultat de deux expériences faites sur le cœur de la grenouille brune :

| NUMÉRO<br>DE<br>L'EXPÉ-<br>RIENCE | CHLORHYDRATE<br>D'ACÉTYLCHOLINE<br>à 1 p. 100 | CŒUR DANS RINGER<br>PUR    |               |                | CŒUR DANS RINGER<br>+ ACÉTYLCHOLINE |               |                |
|-----------------------------------|---|----------------------------|---------------|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|
|                                   |   | Contractions<br>par minute | Rhéo-<br>base | Chro-<br>naxie | Contractions<br>par minute          | Rhéo-<br>base | Chro-<br>naxie |
| 15                                | id.   | 30                         | 4,6           | 3              | 0                                   | 4,1           | 2              |
| 16                                | id.   | 24                         | 2,5           | 5              | 0                                   | 0,6           | 2              |

L'acétylcholine détermine donc le même abaissement de la chronaxie ventriculaire que l'excitation du pneumogastrique.

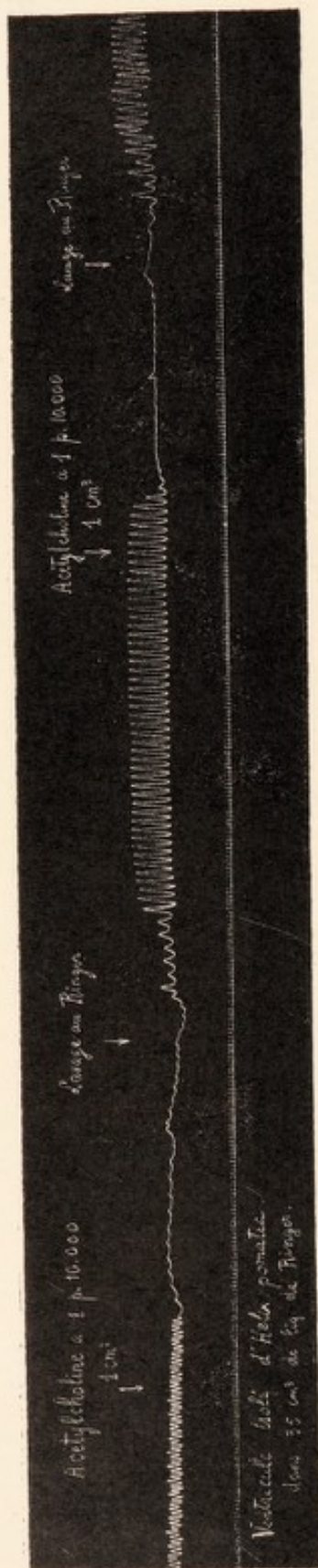
Voilà qui éclaire d'un jour singulièrement intéressant le mode d'action de cette substance.

Ces recherches reçoivent une confirmation indirecte du fait que l'action vagale des esters de la choline sur le cœur est empêchée à la fois par l'atropine et l'adrénaline. Le professeur G. H. Roger s'est servi de cette dernière propriété pour éliminer l'effet hypotenseur de la choline dans ses études sur les extraits d'organes, et l'un de nous a employé cette méthode dans ses recherches sur les fonctions internes du rein (1).

On conçoit donc que Witanowski se soit servi de cette substance pour départager ce qui revient au coefficient nerveux et à l'élément musculaire dans le fonctionnement cardiaque.

Pierre Rijlant, dans ses travaux sur l'automatisme et la con-

(1) L. JUSTIN-BESANÇON : Les fonctions internes du rein. *Th. Paris*, Masson, édit., 1929.



TRACÉ 33. — Ventricule isolé d'hélix pomatia, en perfusion dans 35 cme. de liquide de Ringer. Temps en secondes.  
Addition de 1 cme. d'une solution d'acétylcholine à 1 p. 10.000.

duction dans le cœur, a étudié les effets de l'acétylcholine comparés à ceux de l'excitation du pneumogastrique sur la conduction ventriculaire.

F. M. Smith, G. H. Miller et V. C. Grabor, d'un côté, Sumbal, de l'autre, ont recherché l'action de cette substance sur les artères coronaires, en particulier sur les préparations classiques du cœur de tortue et du cœur de lapin.

Enfin, Karl Junkman a poursuivi des études extrêmement intéressantes concernant l'effet de l'acétylcholine sur les ventricules isolés.

Léon Binet et L. Perlès, de leur côté, ont signalé l'arrêt momentané du cœur isolé d'escargot par l'acétylcholine.

Nous avons fait la même constatation, comme le montre le tracé n° 33 : expérimentant sur le ventricule isolé d'escargot, en perfusion dans 35 cme. de milieu de Ringer, nous avons vu que l'addition de 1 cme. de la solution d'acétylcholine à 1 p. 10.000 au liquide de perfusion entraîne l'arrêt du cœur ; les contractions reparaisent après lavage au Ringer.

Signalons encore, à ce propos, que Loeper, Mougeot, Degos et de Sèze, expérimentant sur le ventricule isolé, classent, vis-à-vis

du glycogène cardiaque, les substances pharmacodynamiques en deux groupes : celles d'épargne, parmi lesquelles l'acétylcholine, et celles de consommation, telles que l'adrénaline.

B. — MÉCANISME INTIME  
DE L'ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE CŒUR

Dans sa leçon inaugurale à la Faculté de Médecine, le professeur M. Tiffeneau a tenu à attirer l'attention sur les intéressants travaux de A. J. Clark, relatifs à l'action de l'acétylcholine sur le cœur.

L'éminent professeur à la Faculté d'Edimbourg a montré, en effet, qu'aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, les effets de l'acétylcholine sur le cœur répondaient à des lois extrêmement précises, dont il a même pu donner une formule mathématique.

Nous ne ferons que résumer ici les conclusions de cet auteur, qui ont été depuis confirmées, par une méthode toute différente, par R. P. Cook.

Dans une première partie de ses recherches, A. J. Clark a étudié le rapport qui existe entre la concentration de l'acétylcholine dans le milieu où baigne un cœur de grenouille et la réponse de celui-ci à l'excitation acétylcholinique.

Il a constaté que la destruction de l'acétylcholine par le cœur ressemble très exactement à celle d'une action diastasique, qu'elle est régie par la loi d'action de masse, et que la relation qui existe entre la quantité détruite, dans l'unité de temps, par l'unité de poids de tissu cardiaque (X), d'une part, et, d'autre part, la concentration en acétylcholine (C) est donnée par la formule :

$$K \times C^{1/n} = X$$

Plus récemment, A. J. Clark a même pu montrer qu'il existe une formule plus précise qui explique, non pas seulement la destruction de l'acétylcholine lors de son action sur le cœur, suivant la loi d'action de masse, mais qui fait prévoir les effets d'une dose déterminée de cette substance. Cette formule est :

$$K \times X = \frac{Y}{A-Y}$$

dans laquelle :

X = concentration en acétylcholine;

Y = action de l'acétylcholine;

A = maximum d'action produit par les plus fortes concentrations.

Cette équation s'est vérifiée pour des différences de concentration aussi grandes que celles qui séparent une solution  $10^{-3}$  moléculaire d'acétylcholine d'une solution  $10^{-8}$  moléculaire.

Dans une troisième série d'expériences poursuivies, non plus sur le cœur isolé, mais sur le chat vivant, en introduisant le poison par voie intraveineuse, à une vitesse constante, dans la même quantité de solution, la même loi a pu être vérifiée.

La démonstration expérimentale en est donnée dans le tableau suivant, où sont consignées les variations du rythme cardiaque sous l'influence de l'injection d'acétylcholine. Dans l'établissement des calculs, on a admis :

$$K = 50$$

$$A = 90 \%$$

|  |       |     |      |     |      |     |     |       |       |
|--|-------|-----|------|-----|------|-----|-----|-------|-------|
| Dose en mgr. par kilog.<br>$\times 10^{-3}$ .....                      | 0,425 | 1,4 | 4,25 | 14  | 42,5 | 140 | 425 | 1.400 | 4.250 |
| Rythme avant l'injection   | 214   | 220 | 215  | 220 | 214  | 210 | 225 | 205   | 205   |
| Rythme minimum après<br>l'injection .....                              | 214   | 208 | 190  | 126 | 93   | 40  | 10  | 10    | 10    |
| <i>Réduction du rythme exprimée en pourcentage du rythme initial :</i> |       |     |      |     |      |     |     |       |       |
| a) observée .....  | 0     | 5,5 | 12   | 43  | 56   | 81  | 95  | 94    | 95    |
| b) calculée .....  | 2     | 6,2 | 12,6 | 39  | 64,5 | 83  | 91  | 94    | 95    |

Nous avons dit que les expériences de A. J. Clark ont été récemment reprises et vérifiées par R. P. Cook, suivant une technique tout à fait différente.

Cet auteur a remarqué que le bleu de méthylène est antagoniste comme action de l'acétylcholine, et que cet antagonisme se fait suivant une relation mathématiquement définie, de telle

sorte que les effets produits par l'acétylcholine en présence du bleu de méthylène restent constants, à condition que la constance du rapport :

$$\left( \frac{\text{concentration d'acétylcholine}}{\text{concentration de bleu de méthylène}} \right) \times N$$

soit respectée.

La valeur calculée pour N est l'unité ou un chiffre très voisin.

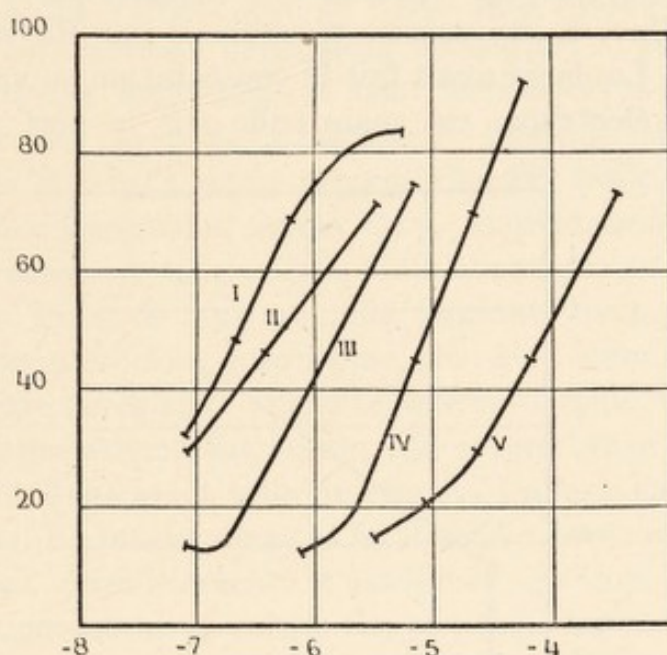


Fig. 34. — Antagonisme de l'acétylcholine et du bleu de méthylène.

Action de l'acétylcholine : (I) en l'absence du bleu de méthylène ; (II) en présence du bleu de méthylène  $6 \times 10^{-7}$  normal ; (III) en présence du bleu de méthylène  $3 \times 10^{-6}$  normal ; (IV) en présence du bleu de méthylène  $6 \times 10^{-6}$  normal<sup>2</sup> ; (V) en présence du bleu de méthylène  $3 \times 10^{-6}$  normal.

Ordonnées : pourcentage de réduction dans la réponse du cœur.

Abscisses : log. de la concentration moléculaire de l'acétylcholine.

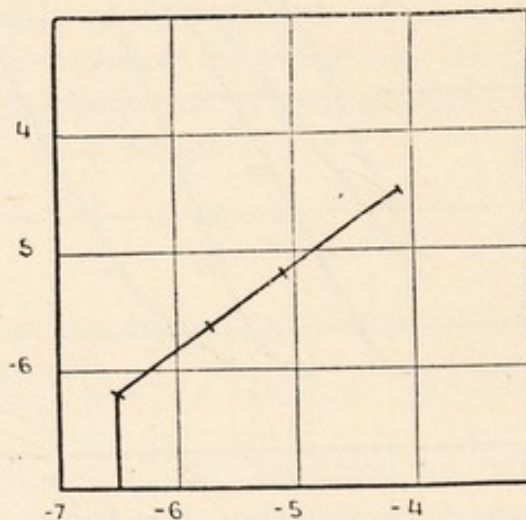
Ces expériences viennent donc confirmer entièrement la loi d'action de masse que A. J. Clark a établie relativement aux effets de l'acétylcholine sur l'activité cardiaque.

Nous rapportons, ci-contre, les courbes très démonstratives de R. P. Cook sur ce sujet (fig. 34 et 35).

C. — COMPARAISON DES EFFETS CARDIAQUES  
DE L'EXCITATION DU PNEUMOGASTRIQUE  
ET DE L'INJECTION D'ACÉTYLCHOLINE

L'étude comparée des effets cardiaques de l'excitation faradique du vague prolongée pendant très longtemps, et de l'injection d'acétylcholine, a été reprise récemment par Raymond-Hamet.

Dès 1889, Laulanié avait fait la constatation suivante : lorsque l'excitation électrique est maintenue sur le nerf vague, après



*Fig. 35.* — Quantités d'acétylcholine nécessaires pour produire une réduction de 50 p. 100 dans la réponse du cœur.  
Ordonnées : log. concentration moléculaire du bleu de méthylène.  
Abcisses : log. concentration moléculaire de l'acétylcholine.

le retour des battements du cœur, on constate sur certains sujets des variations dans le rythme, qui subit des accélérations périodiques séparées par de longs intervalles de ralentissement. Cette sorte de lutte entre les innervations antagonistes du cœur peut durer pendant fort longtemps. « Je l'ai vue, ajoute Laulanié, se poursuivre une fois pendant trente-quatre à trente-cinq minutes. » Ce phénomène avait été retrouvé par T. Hough, et a été vérifié très complètement par Raymond-Hamet.

Ce dernier auteur a repris l'étude de ce phénomène en uti-

lisant, non plus l'excitation prolongée du vague, mais l'injection d'acétylcholine. Il signale que Reid Hunt et O. W. Barlow avaient reproduit deux tracés d'enregistrement des contractions du cœur de grenouille, dont l'acétylcholine avait provoqué, non point l'arrêt prolongé, mais des pauses successives, séparées par des groupes de contractions d'une hauteur et d'une fréquence inférieures à ce qu'elles étaient avant l'addition du toxique.

En employant des doses moyennes d'acétylcholine, Raymond-Hamet a pu vérifier que ce corps provoquait des modifications des contractions cardiaques analogues à celles qu'on obtient en excitant longtemps le bout périphérique du vague. « La hauteur des systoles auriculaires diminue rapidement, jusqu'à ne plus être qu'à peine perceptible ; elle reste alors étale pendant plusieurs secondes, après quoi, augmentant progressivement, elle redevient telle qu'elle était avant qu'on ait injecté l'acétylcholine. Puis, de nouveau, elle diminue, mais plus lentement que la première fois, jusqu'à ne plus être alors qu'à peine susceptible d'être enregistrée ; ensuite, elle reste étale, mais moins longtemps que précédemment ; enfin, elle recommence à augmenter et redevient finalement telle qu'elle était avant l'administration du toxique. La fréquence et la hauteur des contractions auriculaires varient parallèlement, c'est-à-dire qu'elles diminuent ensemble et augmentent en même temps ; mais les modifications du rythme sont considérablement moins accusées que celles de la hauteur. Quant aux systoles ventriculaires, leur hauteur et leur fréquence diminuent et augmentent parallèlement à celles des contractions auriculaires ; mais leur hauteur diminue considérablement moins que celles des systoles de l'oreillette. »

Raymond-Hamet conclut de la façon suivante, après avoir rappelé que « les effets cardio-inhibiteurs de l'excitation prolongée du bout périphérique du pneumogastrique sont souvent discontinus » :

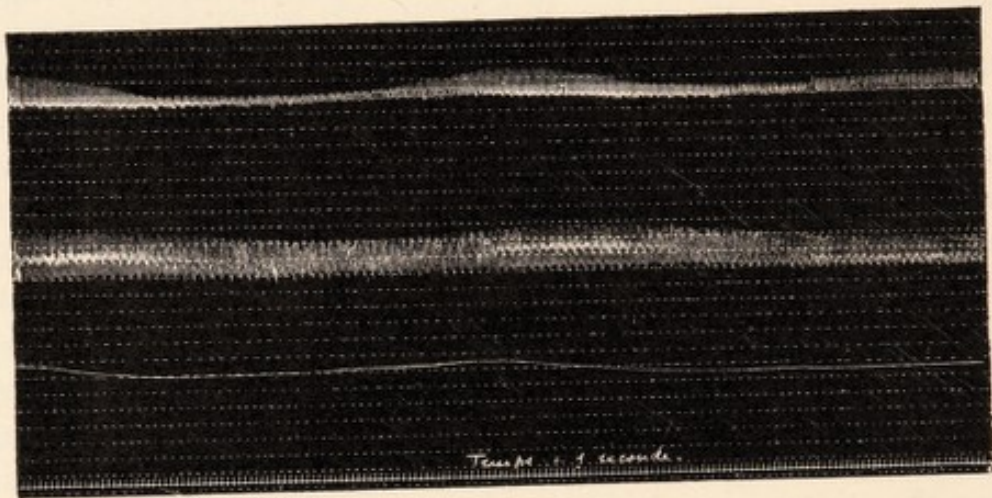
« Les doses moyennes d'acétylcholine exercent souvent aussi une action cardio-inhibitrice discontinue, c'est-à-dire qui croît et décroît plusieurs fois avant de s'abolir ;

« Il y a là une ressemblance de plus entre les effets de l'excitation électrique du pneumogastrique et ceux des doses moyennes d'acétylcholine. »

D. — ACTION SUR LE CŒUR  
DE LA MÉTHYLACÉTYLCHOLINE

Etudiant l'action de la méthylacétylcholine sur le cœur, nous avons obtenu des résultats tout à fait semblables aux précédents, comme le montre l'examen du tracé n° 36.

Dans cette expérience, nous avons enregistré séparément les contractions auriculaires et ventriculaires par la méthode dite de



TRACÉ 36. — Chien, 14 kgs, chloralosé, thoracotomisé, soumis à la respiration artificielle.

Enregistrement séparé :

- des contractions auriculaires (tracé supérieur) ;
- des contractions ventriculaires (tracé moyen) ;
- de la pression artérielle dans l'artère fémorale (tracé inférieur).

Temps en secondes.

Injection intraveineuse préalable de 2 mgr. par kgr. de yohimbine.

Injection sous-cutanée de 0,20 de méthylacétylcholine.

suspension. La pression artérielle était prise simultanément dans la fémorale. Le chien, chloralosé, thoracotomisé, était soumis à la respiration artificielle. Une injection intraveineuse préalable de 2 mgr. de yohimbine par kgr. avait été pratiquée.

Dans ces conditions, nous avons administré, par voie sous-cutanée, 0 gr. 20 de méthylacétylcholine (le poids du chien était de 14 kgs).

L'hypotension artérielle habituelle s'est produite, et, après une phase de latence de trois minutes environ, l'effet cardio-inhibiteur discontinu s'est produit. Tous les faits précédemment signalés se retrouvent sur notre tracé : diminution simultanée de la hauteur et de la fréquence des systoles auriculaires ; mêmes phénomènes, beaucoup moins marqués, pour les systoles ventriculaires. Le tout apparaît et disparaît progressivement, d'une façon périodique. La pression artérielle a tendance à suivre une courbe analogue.

*En somme, les effets de la méthylacétylcholine sur le cœur sont qualitativement identiques à ceux de l'acétylcholine.*

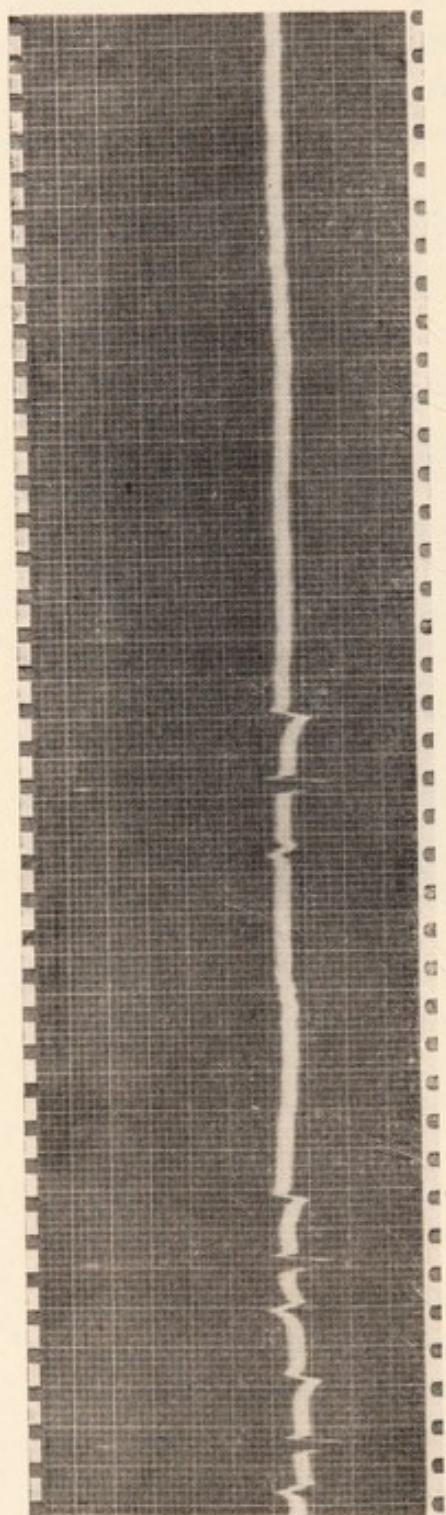
Faut-il rapprocher tout à fait ces phénomènes observés *sur le cœur in situ* de ceux que nous avons décrits pour la pression artérielle ? Il ne le semble pas. Rappelons, en effet, cette constatation que nous avons soulignée déjà : sur notre *tracé n° 14*, p. 46, c'est la pression artérielle, et elle seule, qui oscille d'une façon alternante ; par contre, les pulsations cardiaques *ne sont modifiées ni dans leur rythme, ni dans leur intensité.*

Il semble donc bien que le mécanisme du phénomène, dans ce cas, ne soit pas d'origine cardiaque et ne puisse être expliqué par l'analogie avec certaines modalités de l'excitation vagale.

Il nous paraît plutôt être dû à une sécrétion périodique d'adrénaline, comme nous l'avons expliqué précédemment, ou encore à des phénomènes vaso-moteurs d'origine bulbaire.

#### E. — RECHERCHES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

De nombreuses études ont déjà précisé l'action de l'acétylcholine sur les phénomènes électriques accompagnant la contraction cardiaque. Mentionnons tout particulièrement les travaux poursuivis par Pierre Rijlant. Ces recherches ont eu surtout pour but de comparer l'action de l'excitation du vague, d'une part, et de l'injection d'une faible dose d'acétylcholine, d'autre part, sur l'automatisme et la conduction dans le cœur.



TRACÉ 37. — Chien, 15 kgs. Electrocardiogramme. Injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'acétylcholine. Début de l'excitation vagale. Bradycardie et allongement de P R, puis arrêt.

Dans des expériences pour suivies avec la collaboration de M. Paul Boyer et de M. Robert Lévy, dans le laboratoire du professeur Tiffeneau, nous nous sommes donné pour but de suivre, à l'aide de l'électrocardiographie, les différentes étapes de l'intoxication cardiaque, lorsqu'on administre par voie intraveineuse, chez le chien, une quantité massive d'acétylcholine de l'ordre de 0 gr. 20 à 0 gr. 60.

Ces doses sont, comme on le sait, susceptibles de déterminer la mort, non pas par action cardiaque, comme on pourrait le croire, mais par inhibition respiratoire, ainsi que nous avons eu l'occasion de le démontrer. Il est, en effet, facile de constater qu'il est beaucoup plus difficile de tuer un chien par arrêt acétylcholinique du cœur, qu'un lapin ou une grenouille.

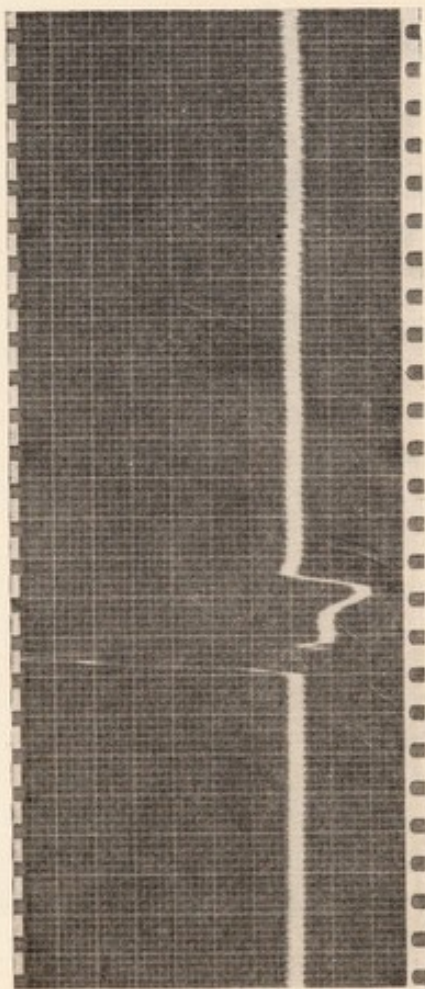
Il n'en reste pas moins que l'injection de ces doses considérables provoque, au niveau du cœur, des modifications très intéressantes dans les manifestations électriques de l'automatisme cardiaque.

Nous reproduisons ici quelques fragments intéressants de deux électrocardiogrammes pris au cours de ces recherches :

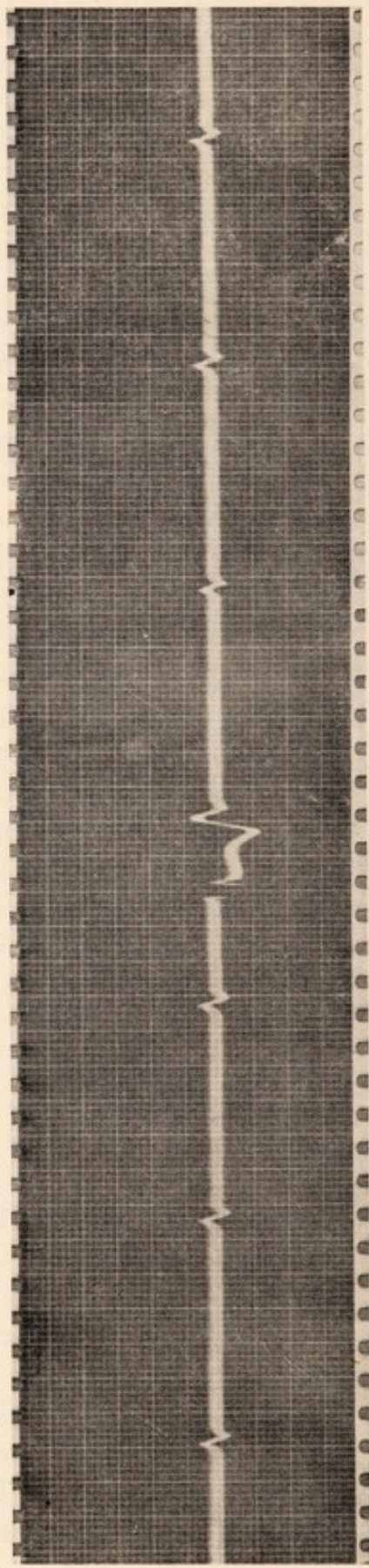
Dans une première expérience, poursuivie sur un chien de 15 kgs, presque tout de suite après l'injection intraveineuse de 0 gr. 50 d'acétylcholine, le cœur s'arrête complètement. Mais, avant cet arrêt total, l'électrocardiogramme a le temps d'indiquer l'excitation vagale, qui se marque d'abord par un espacement prolongé entre deux complexes normaux avec une augmentation légère de l'espace P R (v. *tracé 37*). Cet arrêt, d'ailleurs, n'est pas absolument définitif, car, au cours de la minute qui suit, le tracé enregistre encore un complexe auriculo-ventriculaire normal et une systole auriculaire sans réponse. Puis, on voit survenir une série d'extrasystoles ventriculaires, suivie d'une inversion de l'onde T (v. *tracé 38*). Au bout de deux minutes environ, les systoles auriculaires réapparaissent, mais il y a un bloc complet (v. *tracé 39*); puis l'électrocardiogramme enregistre le passage progressif d'une dissociation auriculo-ventriculaire complète à un bloc incomplet. Fait très curieux, au moment précis où se fait ce passage (v. *tracé 40*), l'inversion de T cesse. Ce n'est là cependant qu'un phénomène passager, car, après trois minutes de reprise des complexes auriculo-ventriculaires normaux (simplement espacés, comme s'ils se maintenaient à un certain degré d'excitation sinu-sale), on voit réapparaître une inversion de l'onde T (v. *tracé 41*).

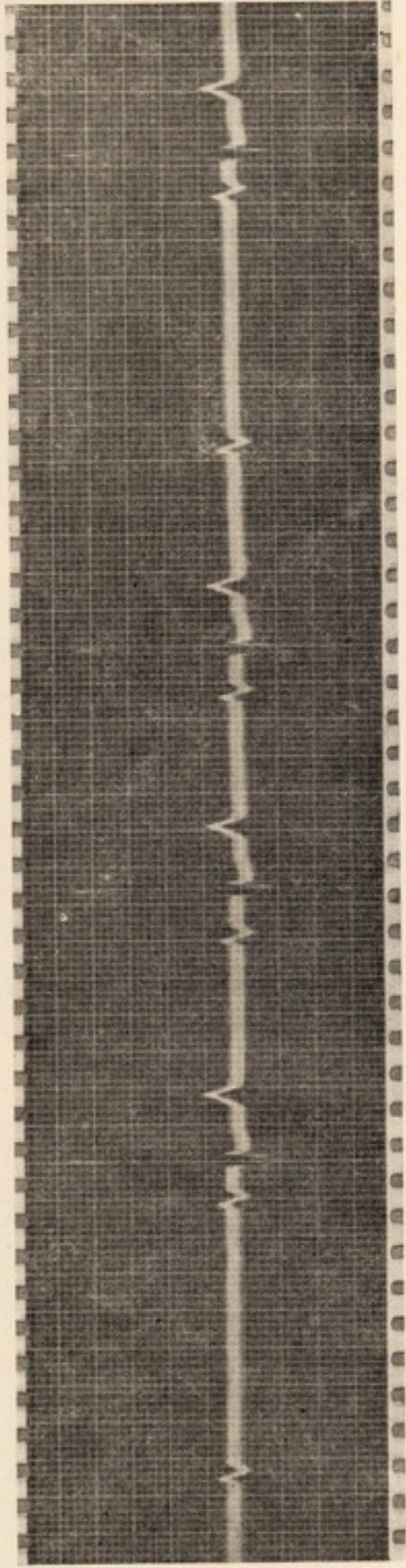
Dans un autre essai, nous injectons dans la veine d'un chien de 18 kgs la dose considérable de 1 gr. d'acétylcholine. Comme dans l'expérience précédente, l'effet du toxique se manifeste tout de suite par un espacement entre deux complexes normaux. En même temps, on remarque que les soulèvements P et T apparaissent comme séparés (v. *tracé 42*). Dans ce tracé, c'est le ventricule qui s'arrête le premier. Quelques soulèvements P ne sont pas suivis de réponse ventriculaire. Puis, on voit survenir une phase de fibrillation auriculaire avec, de temps à autre, un complexe ventriculaire atypique suivi d'une onde T inversée (v. *tracé 43*). Au bout de deux minutes, les soulèvements auriculaire et ventriculaire reprennent, mais on observe un bloc incomplet du type 1-2 ou 1-3 (v. *tracé 44*). Peu à peu, le bloc cesse et, en même temps que l'espace P R se raccourcit considérablement, on voit survenir un phénomène curieux : l'onde T s'inverse rapidement, tandis que le soulèvement P devient de plus en plus aigu (v. *tracé 45, A*,

TRACÉ 38 (même expérience). — Extrasystole  
ventriculaire avec inversion de T.

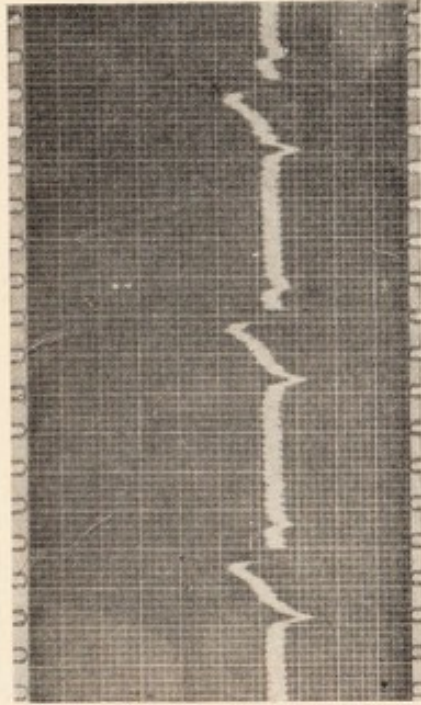


TRACÉ 39 (même expérience). — Bloc com-  
plet. Inversion de T.

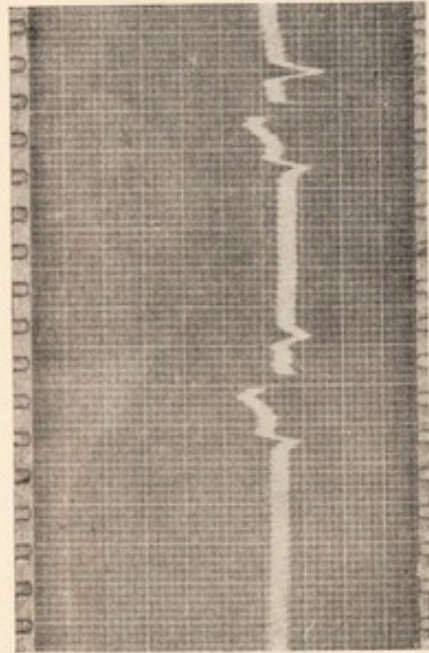




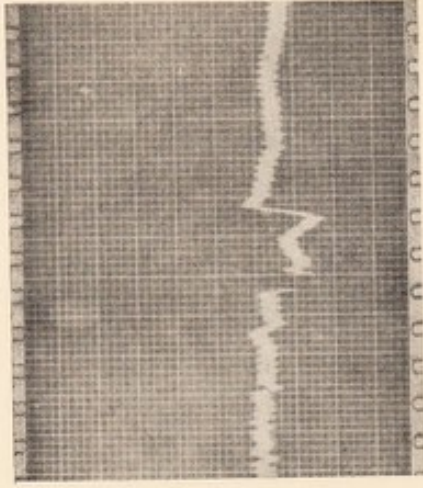
TRACÉ 40 (même expérience). — Bloc incomplet.



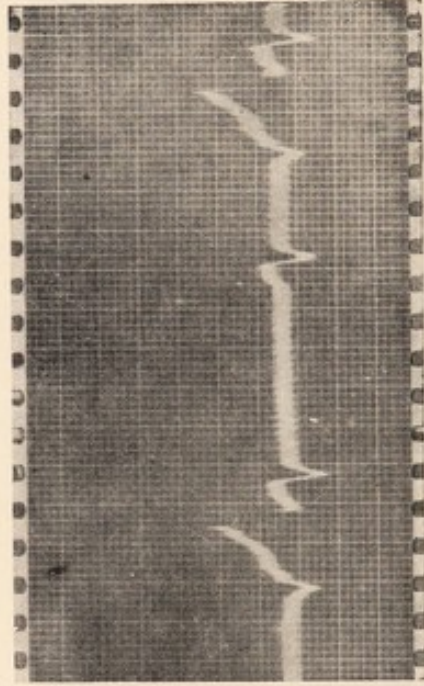
TRACÉ 41 (même expérience). — Inversion de T.



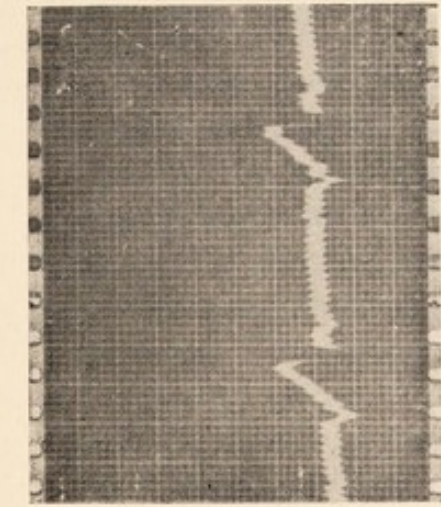
TRACÉ 42. — Chien, 8 kgs. Electrocardiogramme.  
Injection intraveineuse de 1 gr. d'*acétylcholine*.  
Excitation vagale. Espacement de P et de T.



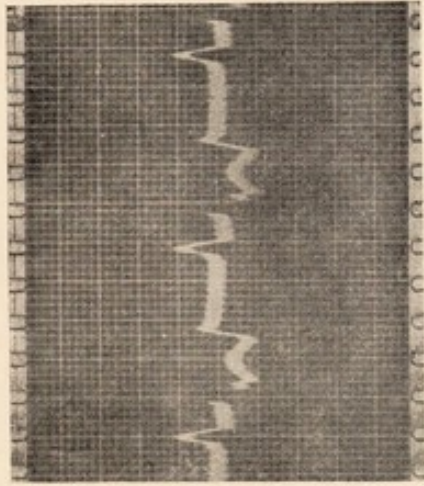
TRACÉ 43 (même expérience). — Fibrillation auriculaire.  
Onde T inversée.



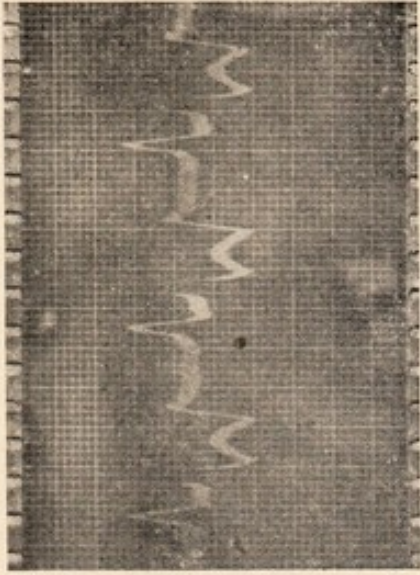
TRACÉ 44 (même expérience). — Bloc régulier du type 1-2.



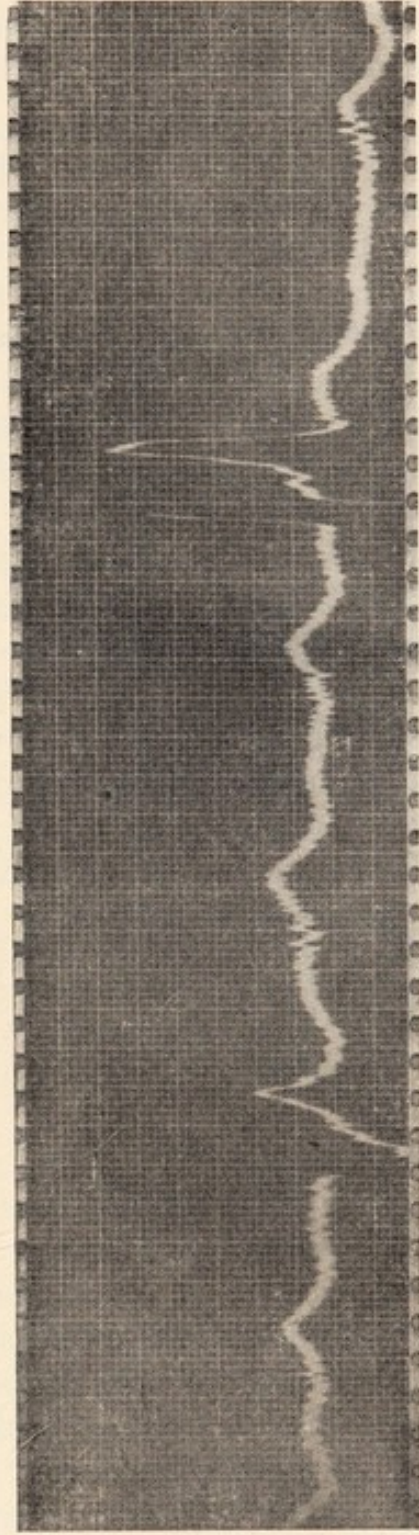
A.—Soulèvement P encore faible.  
T commence à s'inverser.



TRACE 45 (même expérience).  
B. — P plus aigu, T bien inversé.



C. — P très aigu. T complètement inversé.



TRACE 46 (même expérience). — Fibrillation ventriculaire.

*B* et *C*). A ce moment, l'électrocardiogramme est vraiment très particulier, avec son soulèvement auriculaire en crochet aigu et son onde *T* inversée.

Il était intéressant de vérifier ce que produirait, à ce moment, l'administration d'une nouvelle dose toxique. Nous injectons donc de nouveau 1 gr. d'acétylcholine, et, aussitôt, on observe un nouvel aplatissement de l'onde *P* sur les rares complexes normaux qui précèdent le nouvel arrêt du cœur, en même temps que l'onde *T* reste inversée.

Puis, rapidement, survient une phase de fibrillation ventriculaire avec suppression du soulèvement *P* (v. *tracé n° 46*).

On voit combien variées sont les modifications électrocardiographiques déclenchées par l'administration intraveineuse de doses toxiques d'acétylcholine chez le chien. Ce qui frappe, c'est que, malgré l'importance des quantités injectées, il ne survient pas, en général, de modifications profondes définitivement persistantes. Il semble que la drogue provoque, dans ces cas, des perturbations fonctionnelles intenses, probablement dans les points les plus divers du myocarde et de son système de commande.

Pour comprendre le mécanisme de ces troubles fonctionnels et transitoires, il faut, de toute évidence, invoquer une modification des chronaxies myocardique et hisienne (Adalbert van Bogaert).

\*  
\* \*

#### EN CONCLUSION :

1° *L'acétylcholine a, sur le cœur, une action très semblable à celle que produit l'excitation du pneumogastrique ;*

2° *Les effets intenses de cette substance sur l'activité cardiaque ne s'observent, sur l'animal vivant, que pour des doses assez importantes, injectées par voie intraveineuse, ou pour des quantités massives, administrées par voie sous-cutanée.*

4° CONCLUSIONS GÉNÉRALES SUR L'ACTION CARDIO-VASCULAIRE DES ESTERS DE LA CHOLINE QUI FONT L'OBJET DE CETTE ÉTUDE

— 1° Tous ces corps ont une caractéristique majeure : *leur puissante action hypotensive sur la pression artérielle.*

a) Cette hypotension peut être produite après introduction intraveineuse, sous-cutanée, ou digestive de certaines de ces substances.

b) La durée de l'hypotension dépend :

α) du mode d'administration : elle est maxima par *la voie sous-cutanée.*

β) de la rapidité de destruction ou de fixation du produit dans l'organisme : l'action de la bromocholine et de la méthylacétylcholine est la plus durable.

— 2° L'hypotension artérielle produite relève de deux facteurs combinés :

a) La *vaso-dilatation*, portant spécialement sur *l'artériole* ; tous ces corps, introduits par n'importe quelle voie (veineuse, sous-cutanée ou digestive), dilatent l'artère rétinienne.

b) *L'effet cardiaque*, très semblable à celui que produit *l'excitation du pneumogastrique.*

— 3° Ces deux facteurs hypotensifs s'associent en proportions très variables :

a) Selon *la voie d'introduction* :

Par injection intraveineuse, l'effet cardiaque est prédominant.

Par voies sous-cutanée ou digestive, la vaso-dilatation est prépondérante ou *isolée* (anisergie circulatoire).

b) Selon *la substance considérée* :

La bromocholine et surtout la carbaminoylcholine ont l'effet cardiaque le plus puissant.

La méthylacétylcholine ne possède une action assez intense sur le cœur qu'à doses subtoxiques.

L'acétylcholine, la formylcholine ont l'effet cardiaque le moins marqué.

— 4<sup>o</sup> L'acétylcholine provoque *une élévation de la pression veineuse périphérique.*

Cette hypertension veineuse relève de facteurs multiples :

- diminution du débit cardiaque ;
- action directe de l'acétylcholine sur les parois veineuses ;
- mais, surtout, vaso-dilatation artériolaire.

Cette dernière cause paraît, dans certaines conditions, prédominante. Elle peut même être seule à agir (injection sous-cutanée d'acétylcholine).

---

## B. — ÉTUDES SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Les effets des dérivés de la choline sur les phénomènes mécaniques de la respiration n'ont encore, à notre connaissance, jamais été étudiés avec précision (1).

L'un de nous a montré pour la première fois l'action de l'acétylcholine sur la respiration chez le chien, après injection intraveineuse (2).

D'autre part, nous avons étudié ses effets énergiquement contracteurs sur le muscle bronchique (3).

Nous avons repris l'exploration des effets respiratoires des dérivés de la choline dans le but de rechercher si les modifications de la respiration déterminées par l'acétylcholine étaient particulières à cet ester de la choline ou si elles appartenaient au même titre à d'autres homologues (4). Il était intéressant de préciser, également, si cette action sur les centres respiratoires était en rapport, directement ou par voie réflexe, avec les phénomènes cardio-vasculaires que nous venons d'étudier. Nous avons donc exploré un certain nombre de dérivés choliniques possédant les mêmes effets sur le cœur et les vaisseaux que l'acétylcholine, du point de vue de leur action sur le rythme respiratoire.

Nos expériences ont été poursuivies sur le chien chloralosé, les substances étudiées étant injectées d'un seul coup, dissoutes dans très peu d'eau, par la veine saphène.

Nous exposerons d'abord l'action générale des dérivés de la choline sur le rythme respiratoire; puis nous proposerons l'interprétation que nous croyons pouvoir donner du mécanisme de ces effets.

(1) Ce travail était sous presse quand parut l'article de M. Dautrebande où les effets de la carbaminoylcholine sur la respiration sont étudiés, sans que l'auteur rapproche les résultats qu'il a observés de nos constatations antérieures.

(2) L. JUSTIN-BESANÇON : Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. Thèse pour le doctorat ès Sciences. Paris (Masson), 1929.

(3) MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et G. VEXENAT : C. R. Soc. Biol., t. 100, p. 806, 1929.

(4) Plusieurs notes présentées à la Société de Biologie en 1930 ont résumé les résultats de nos recherches à ce sujet.

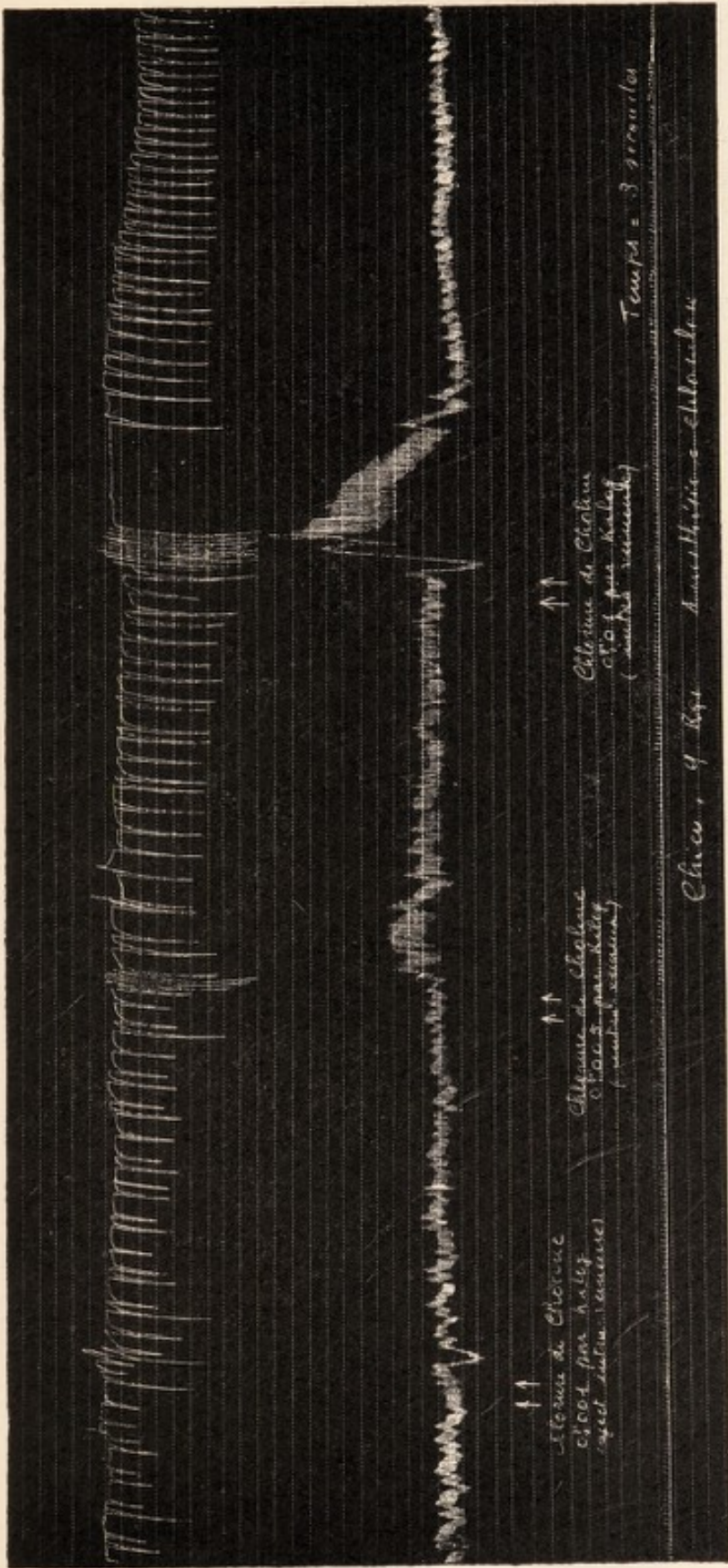
### 1° EFFETS GÉNÉRAUX DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE SUR LE RYTHME RESPIRATOIRE

1° *La choline* (v. tracé n° 47), injectée par voie intraveineuse, à la dose de 1 mgr. de chlorure de choline par kgr., détermine une hypotension artérielle transitoire sans effet respiratoire. A la dose de 5 mgr. par kgr., on obtient une chute courte de la pression, suivie d'une légère hypertension et, au point de vue respiratoire, d'une très courte polypnée. A la dose de 0 gr. 01 par kgr., l'hypertension artérielle consécutive à la chute passagère de pression est beaucoup plus marquée. Bien plus intense également est alors la polypnée, qui est suivie bientôt d'apnée : à la dose indiquée, celle-ci dure environ une minute ; puis le rythme respiratoire reprend spontanément.

2° *Acétylcholine* (v. tracé n° 48). — Une faible quantité de chlorure d'acétylcholine (0 mgr. 5 par kgr.) provoque de la polypnée. Une forte dose (0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kgr.) détermine une courte phase de polypnée, puis une apnée prolongée, qui se termine par la mort du chien si l'on ne met pas en œuvre la respiration artificielle.

3° *Formylcholine*. — Nous avons employé le chlorure de formylcholine. Contrairement à ce qui a été observé par Hunt, nous avons trouvé que l'activité cardio-vasculaire de ce dérivé de la choline était à peu près égale à celle de l'acétylcholine. Son action sur le rythme respiratoire est aussi en tous points identique à celle de cette dernière substance ; cependant, pour obtenir une apnée prolongée, il faut employer des doses sensiblement plus fortes (v. tracé n° 49). Ces recherches sont à rapprocher des travaux si intéressants récemment rapportés par Herzfeld, Vallagnosc et J. Gautrelet sur l'apnée déterminée par l'aldéhyde formique.

4° *Isobutyrylcholine*. — Ce corps, dont la chaîne carboxylée est un peu plus longue que celle de l'acétylcholine, et qui possède une action cardio-vasculaire sensiblement moindre, se montre



TRACÉ 47. — Chien, 9 kgs. Anesthésié à la chloralose.

De haut en bas :

Tracé respiratoire, enregistré à l'aide du pneumographe de Ch. Verdin.

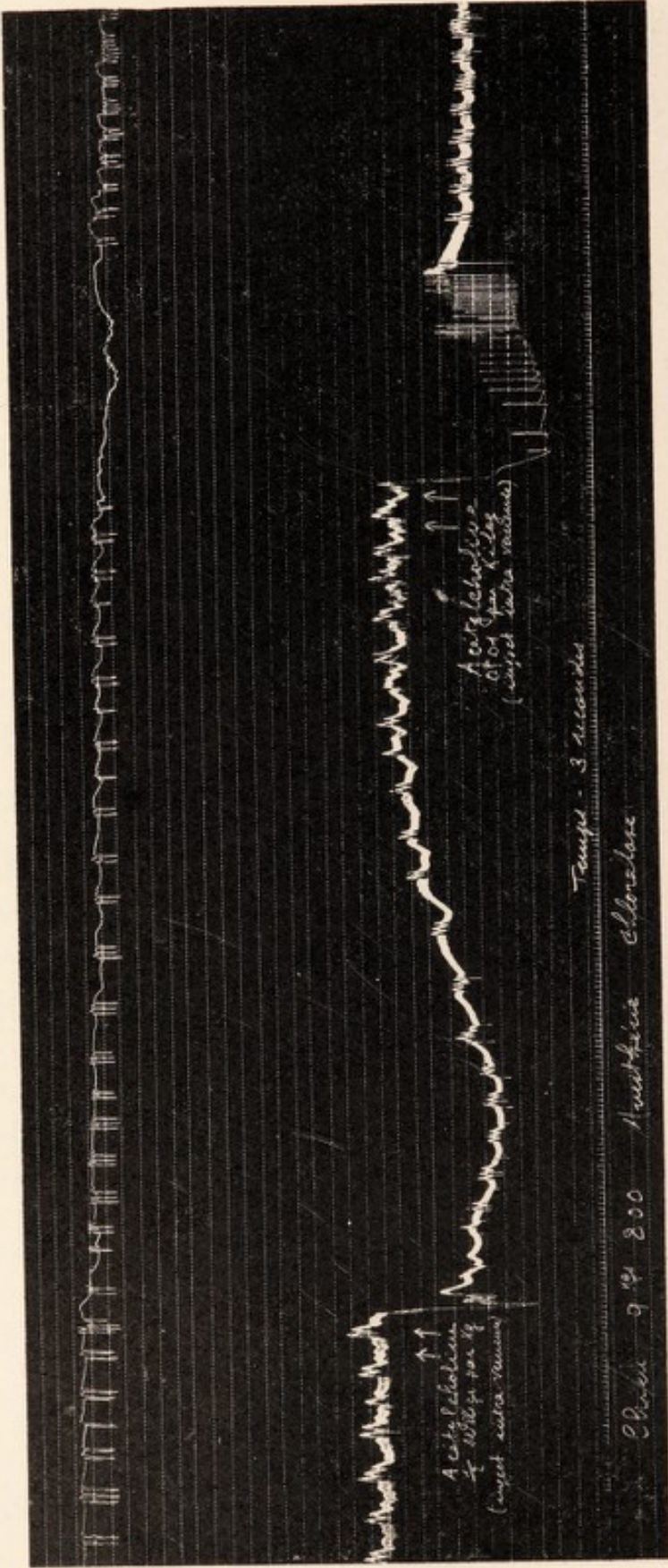
Pression artérielle dans l'artère fémorale. Temps : 3 secondes.

De gauche à droite : injections intraveineuses de :

*Chlorure de choline* : 1 mgr. par kgr.

— 5 mgr. par kgr.

— 1 egr. par kgr.



TRACÉ 48. — Chien, 9 kgs 800, chloralose.

De haut en bas :

Tracé respiratoire ;

Pression artérielle dans l'artère fémorale. Temps : 3 secondes.

De gauche à droite, injections intraveineuses de :

1/2 mgr. par kgr. d'acetylcholine.

1 mgr. par kgr. d'acetylcholine.



*TRACÉ 49.* — Chien, 16 kgs, chloralose.  
 De haut en bas, même disposition que sur les tracés précédents.  
 Injeçtion intraveineuse de 5 mgr. par kgr. de chlorure de formylcholine.

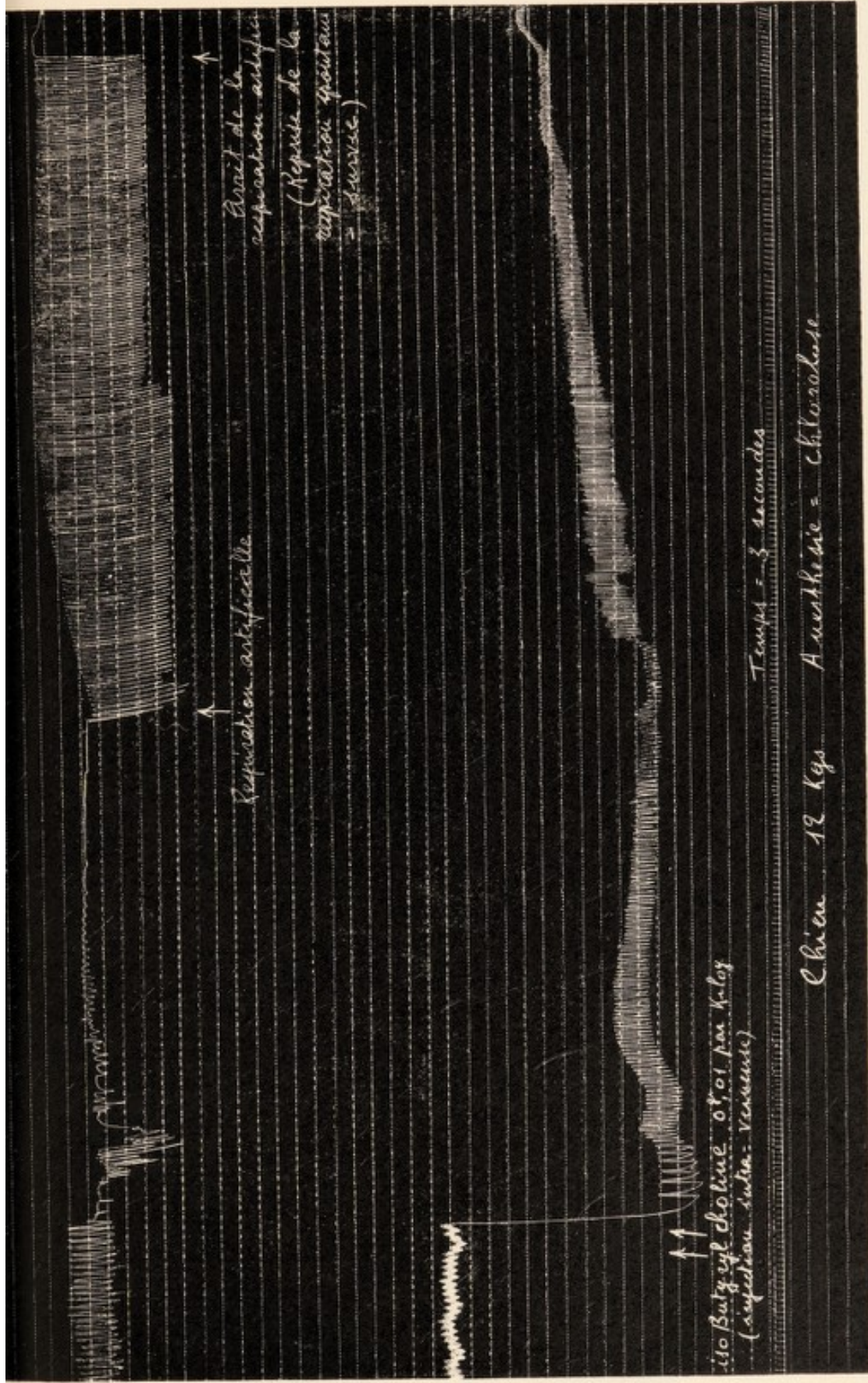
très actif sur le rythme respiratoire. En petites quantités, il détermine de la polypnée. A fortes doses (0 gr. 01 de chlorure d'isobutyrylcholine par kgr.), il provoque une courte phase de polypnée, puis une apnée prolongée (v. *tracé n° 50*).

5° *Bromocholine*. — Le bromure de bromocholine a une action extrêmement puissante sur le rythme respiratoire. A la dose de 1/2 mgr. par kgr., il détermine de la polypnée. A la dose de 0 gr. 01 par kgr., il donne une courte phase de polypnée, puis, une apnée très prolongée ; le chien meurt asphyxié (v. *tracé n° 51*).

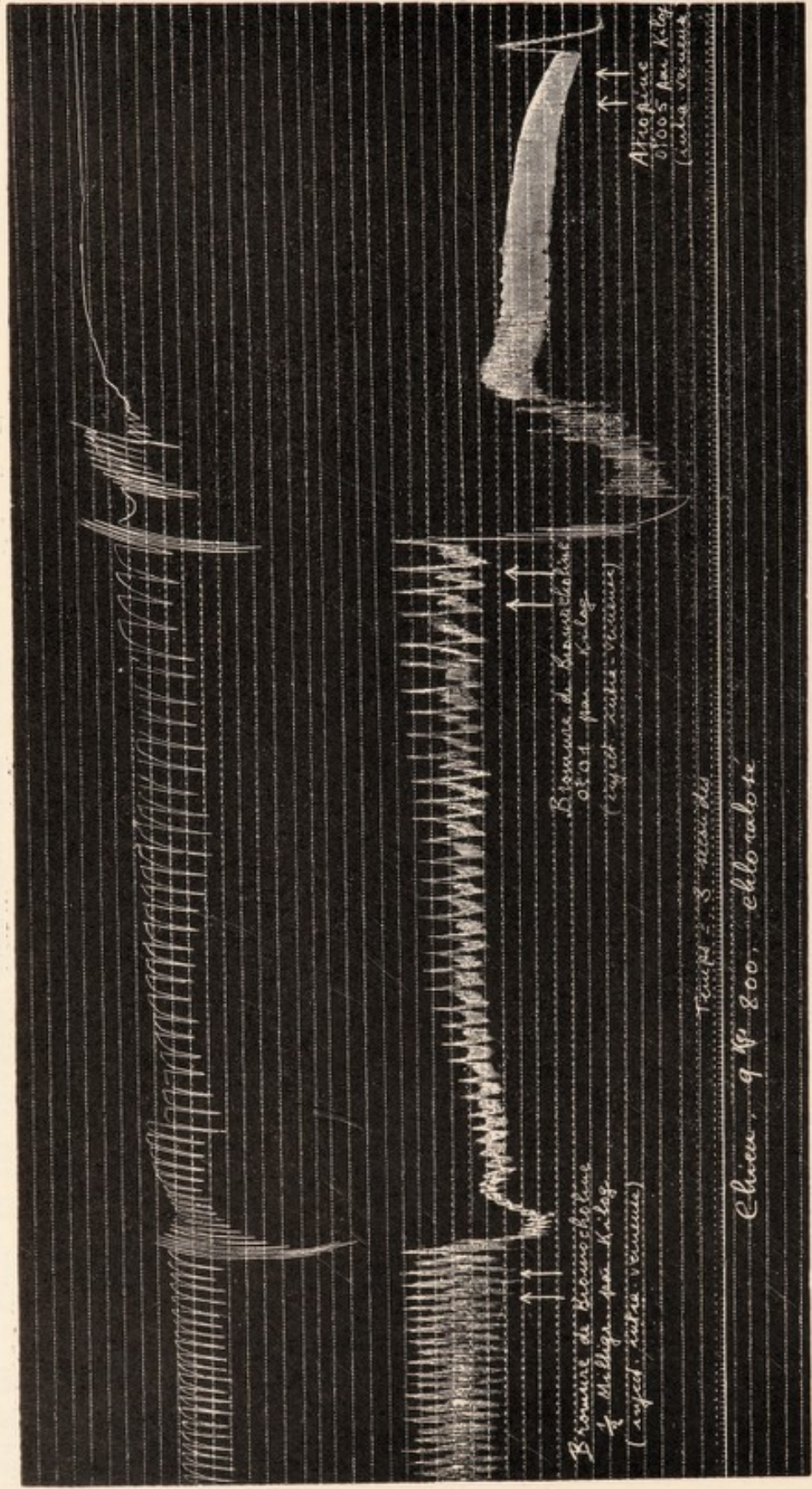
6° *Méthylacétylcholine*. — Le dérivé acétylé de la méthylcholine possède une action respiratoire à peu près semblable à celle de l'acétylcholine. Aux mêmes faibles quantités, son chlorure détermine la polypnée ; aux mêmes fortes doses, la polypnée puis l'apnée (v. *tracé n° 52*).

7° *Carbaminoylcholine*. — Nous avons constaté que les effets exercés par ce corps sur la respiration sont analogues à ceux des précédents dérivés choliniques : action excitante pour les faibles doses, inhibitrice pour les quantités moyennes ou fortes. Mais l'ordre de grandeur des doses injectées est ici bien moindre. Par exemple, alors que le bromure de bromocholine, à la dose de 1/2 mgr. par kgr., entraîne de la polypnée, nous avons observé que 1/20 de mgr. de carbaminoylcholine par kgr. suffit à provoquer l'apnée complète.

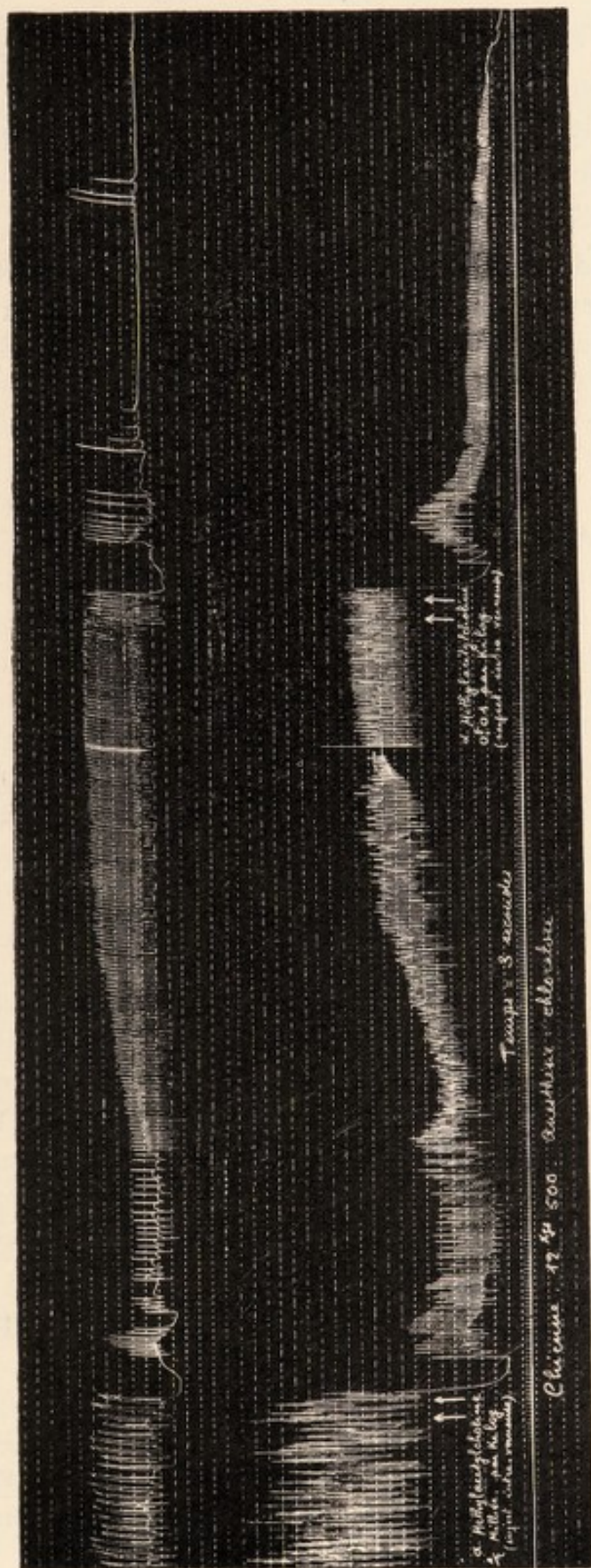
Ainsi, tous ces dérivés choliniques, qui possèdent des actions cardio-vasculaires voisines, ont le même effet sur le rythme respiratoire. Parmi ces substances, il est intéressant de souligner que l'acétylcholine ne fait pas exception, malgré sa remarquable puissance d'action cardio-vasculaire. Son homologue inférieur, la formylcholine, et un de ses homologues supérieurs, l'isobutyrylcholine, possèdent sur le rythme respiratoire des propriétés très voisines. Les éthers halogénés de la choline, tels le bromure de bromocholine, déterminent une apnée plus prolongée qu'aucun autre des dérivés choliniques étudiés, non point parce que leur action sur le centre respiratoire est plus brutale, mais parce que, comme nous aurons l'occasion de le montrer, ils persistent



TRACÉ 50. — Chien, 12 kgs, chloralose. Même disposition que sur les tracés précédents.  
 Injection intraveineuse de 1 cgr. par kgr. d'isobutylcholine. — Respiration artificielle entre les 2 flèches. — Reprise de la respiration spontanée; survie.



TRACÉ 51. — Chien, 9 kgs 800, chloralose. Même disposition que sur les tracés précédents.  
 Injections intraveineuses de :  
 Bromure de bromocholine : ½ mgr. par kgr.  
 — — — 1 mgr. par kgr.



TRACÉ 52. — Chien, 12 kgs 500, chloralose. Même disposition que sur les tracés précédents.

Injections intraveineuses de :

Méthylacetylcholine : 1/2 mgr. par kgr.  
 — 1 mgr. par kgr.

beaucoup plus longtemps dans la circulation. Enfin, le dérivé acétylé, non pas de la choline, mais de la méthylcholine, possède des propriétés respiratoires en tous points identiques à celles des autres esters que nous avons étudiés.

Il nous semble donc légitime de *conclure que cette action sur la respiration est bien liée au groupement cholinique*, tout au moins dans les dérivés qui possèdent des effets cardio-vasculaires semblables.

## 2° INTERPRÉTATION DU MÉCANISME DE CES EFFETS RESPIRATOIRES

Nous étudierons successivement, de ce point de vue :  
le mécanisme de la polypnée ;  
les conditions d'apparition de l'apnée cholinique et ses modifications sous l'influence de divers agents pharmacodynamiques.

### A) MÉCANISME DE LA POLYPNÉE

Nous avons montré que l'administration intraveineuse de faibles doses de certains dérivés de la choline déterminait une accélération des mouvements respiratoires. De plus, avec une constance remarquable, les injections intraveineuses de fortes doses produisent une polypnée passagère, avant l'établissement de l'apnée cholinique. On aurait pu penser que cette polypnée transitoire relevait d'une excitation du centre respiratoire, préluant à son inhibition. Une série d'expériences nous conduisent à adopter une explication toute différente de ce phénomène.

I. — REMARQUES SUR LA POLYPNÉE DÉCLENCHÉE PAR L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE DOSES VARIABLES DE CHLORURE DE CHOLINE.— Comme nous l'avons démontré, l'administration par

voie sanguine d'une faible quantité de choline (0 gr. 001 par kgr.) ne détermine pas d'effet respiratoire (v. *tracé n° 47*). Pour que la polypnée se manifeste, il est nécessaire que la dose injectée soit suffisante pour entraîner une phase d'hypertension artérielle consécutive à la période d'hypotension. Or, cette hypertension compensatrice paraît être sous la dépendance d'une décharge d'adrénaline.

Nous nous sommes donc demandé si cette hyperadrénalinémie provoquée par l'injection intraveineuse de chlorure de choline n'était pas la cause, tout à la fois, des phénomènes cardio-vasculaires et respiratoires. C'est ce que deux autres groupes d'expériences nous ont confirmé.

## II. — RECHERCHES SUR LE CHIEN SURRÉNALECTOMISÉ.

*Expérience I* (v. *tracé n° 53*). — Chienne de 12 kgs, chloralosée, décapsulée : a) injection intraveineuse de 0 mgr. 1 par kgr. d'acétylcholine : *pas de polypnée* ; b) injection intraveineuse de 0 gr. 005 par kgr. d'acétylcholine : apnée, *non précédée de polypnée*.

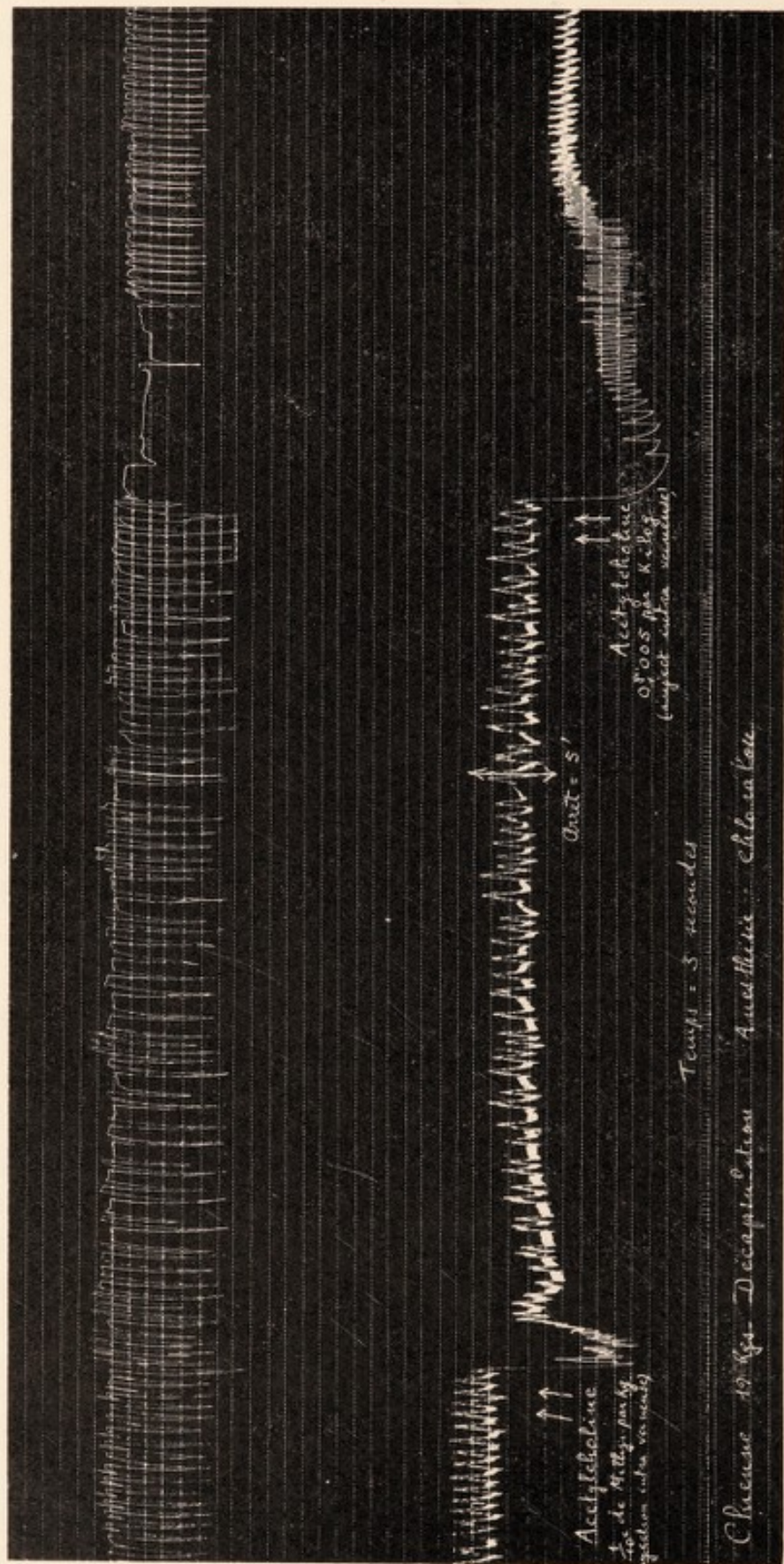
*Expérience II* (v. *tracé n° 54*). — Chienne de 13 kgs, chloralosée, décapsulée ; injection intraveineuse de 2 mgr. par kgr. d'acétylcholine : apnée, *non précédée de polypnée* ; à la cent cinquantième seconde d'apnée, on institue la respiration artificielle pendant cinq minutes, puis les mouvements respiratoires reprennent spontanément.

Ainsi, chez le chien décapsulé, ni les fortes doses, ni les faibles quantités de dérivés choliniques, administrés par voie intraveineuse, ne déterminent de polypnée.

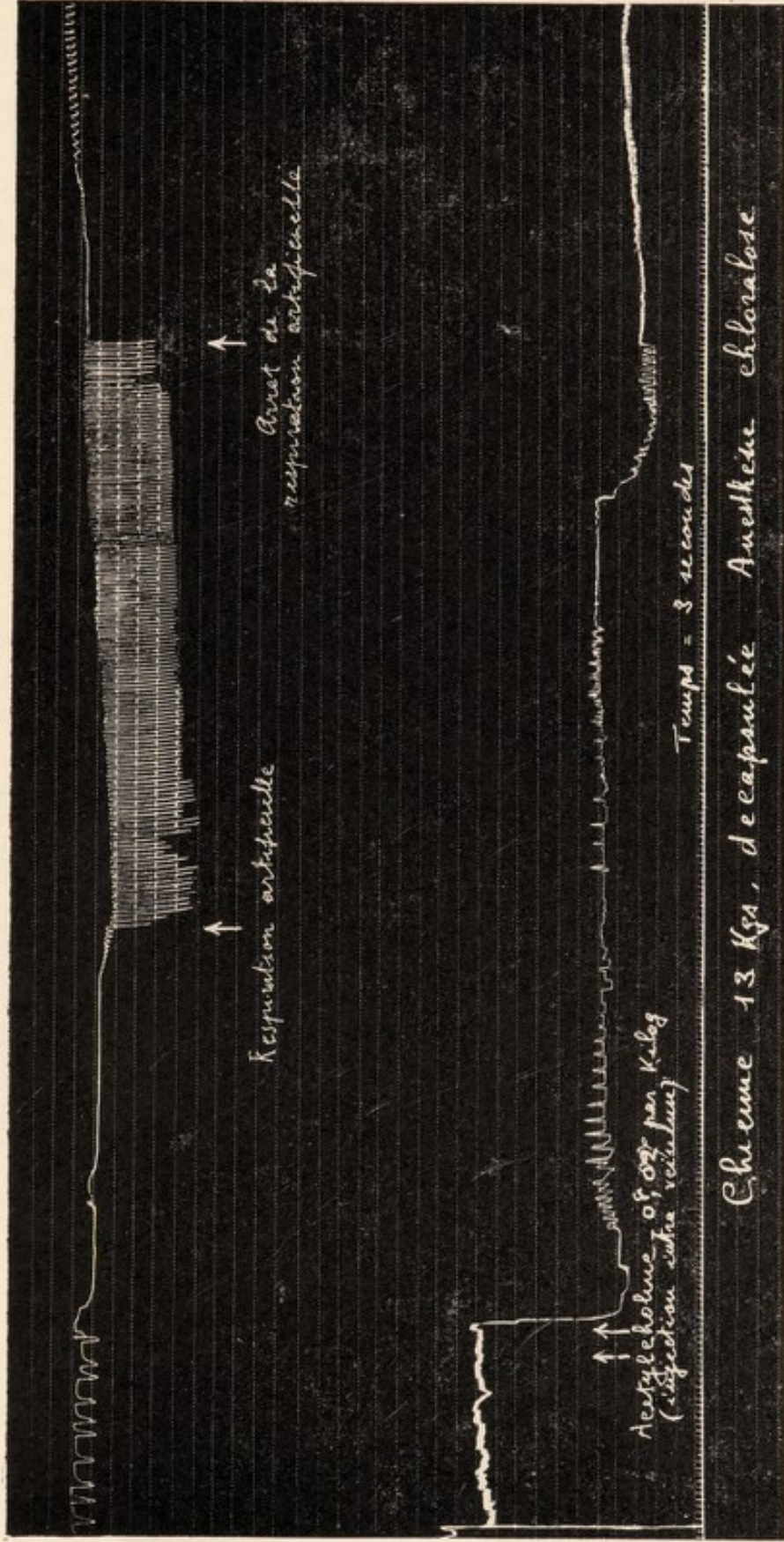
## III. RECHERCHES SUR LE CHIEN YOHIMBINISÉ. —

On sait que l'yohimbine inverse les effets cardio-vasculaires de l'adrénaline (Raymond-Hamet). Nous avons donc recherché si la polypnée déterminée par l'injection intraveineuse des dérivés choliniques était empêchée par l'administration préalable d'yohimbine. C'est ce que l'expérimentation nous a confirmé.

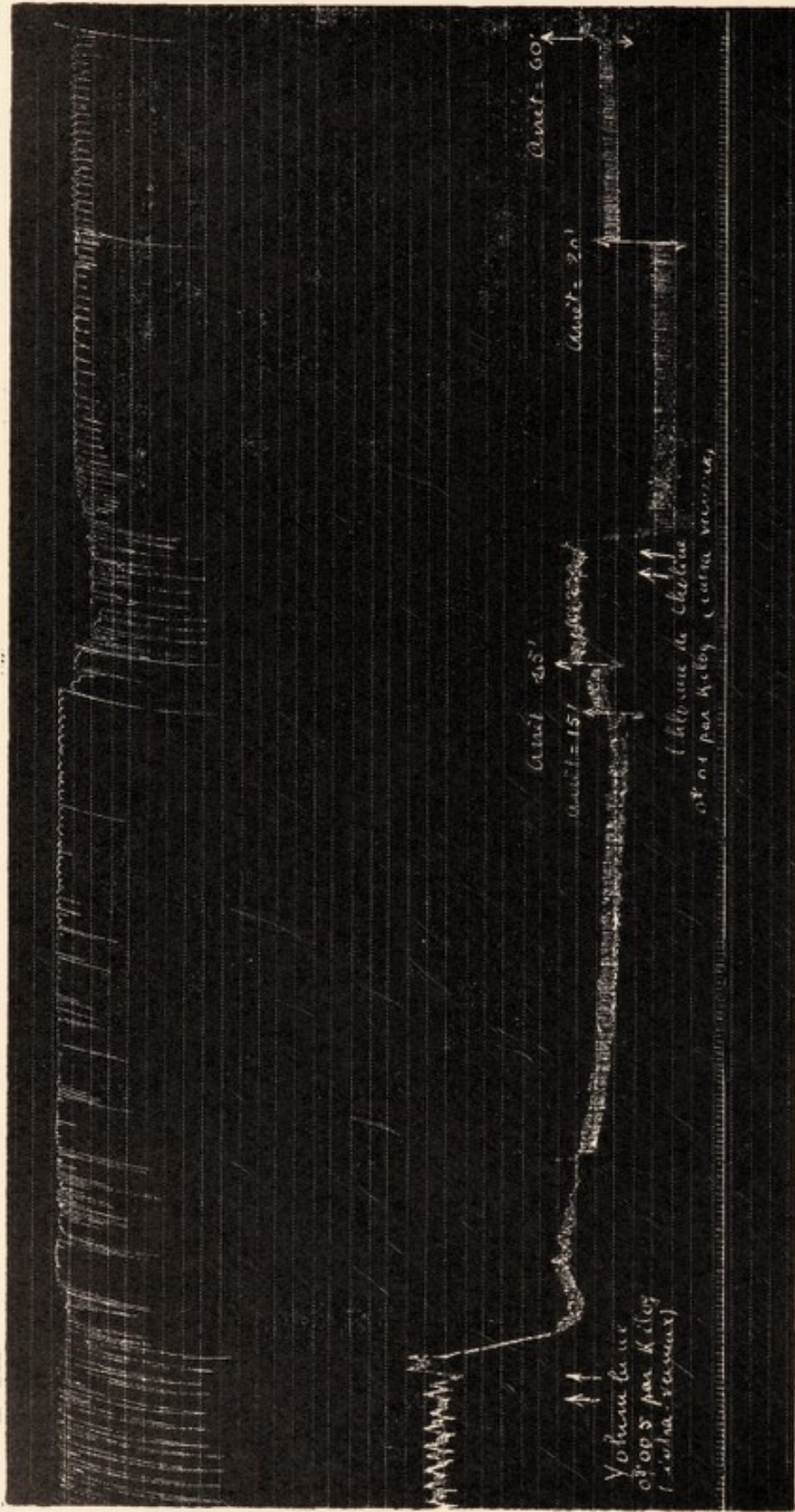
Nous avons constaté, en effet, que, sur le chien yohimbinisé, l'injection intraveineuse d'une forte dose de chlorure de choline ne provoquait aucune polypnée, mais, d'emblée, de l'apnée (v. *tracé n° 55*) ; de même, une quantité élevée d'acétylcholine



TRACÉ 53. — Chienne, 12 kgs, chloralose. Décapitation.  
 Injections intraveineuses de :  
 1/10 de mgr. par kgr. d'acetylcholine.  
 5 mgr. par kgr. d'acetylcholine.



TRACÉ 54. — Chienne, 13 kgs, chloralose. Décapsulation.  
Injection intraveineuse de 2 cgr. par kgr. d'acétylcholine.



TRACÉ 55. — Chien, 9 kgs, chloralosé. Temps : 3 secondes.

Injections intraveineuses de :

Yohimbine : 5 mgr. par kgr.

Chlorure de choline : 1 cgr. par kgr.

détermine de l'apnée sans polypnée préalable (v. *tracé n° 56*).

Il semble donc bien que la polypnée provoquée par l'injection intraveineuse de la choline et de ses dérivés soit sous la dépendance d'une décharge adrénalinique. Ces expériences sont à rapprocher de celles de Langlois et Garrelon, qui ont montré que, sur l'animal en état de polypnée réflexe ou centrale, l'injection d'adrénaline ne provoquait plus d'apnée, mais une accélération nouvelle du rythme respiratoire (1).

### B) L'APNÉE CHOLINIQUE

Nous désignons par le terme d'« apnée cholinique » la suspension des mouvements respiratoires consécutive à l'injection intraveineuse d'une forte dose, non seulement de choline, mais de certains de ses dérivés. Nous avons montré, en effet, qu'un certain nombre de ceux-ci sont susceptibles de produire, dans les conditions que nous avons mentionnées, l'arrêt de la respiration.

Nous étudierons successivement :

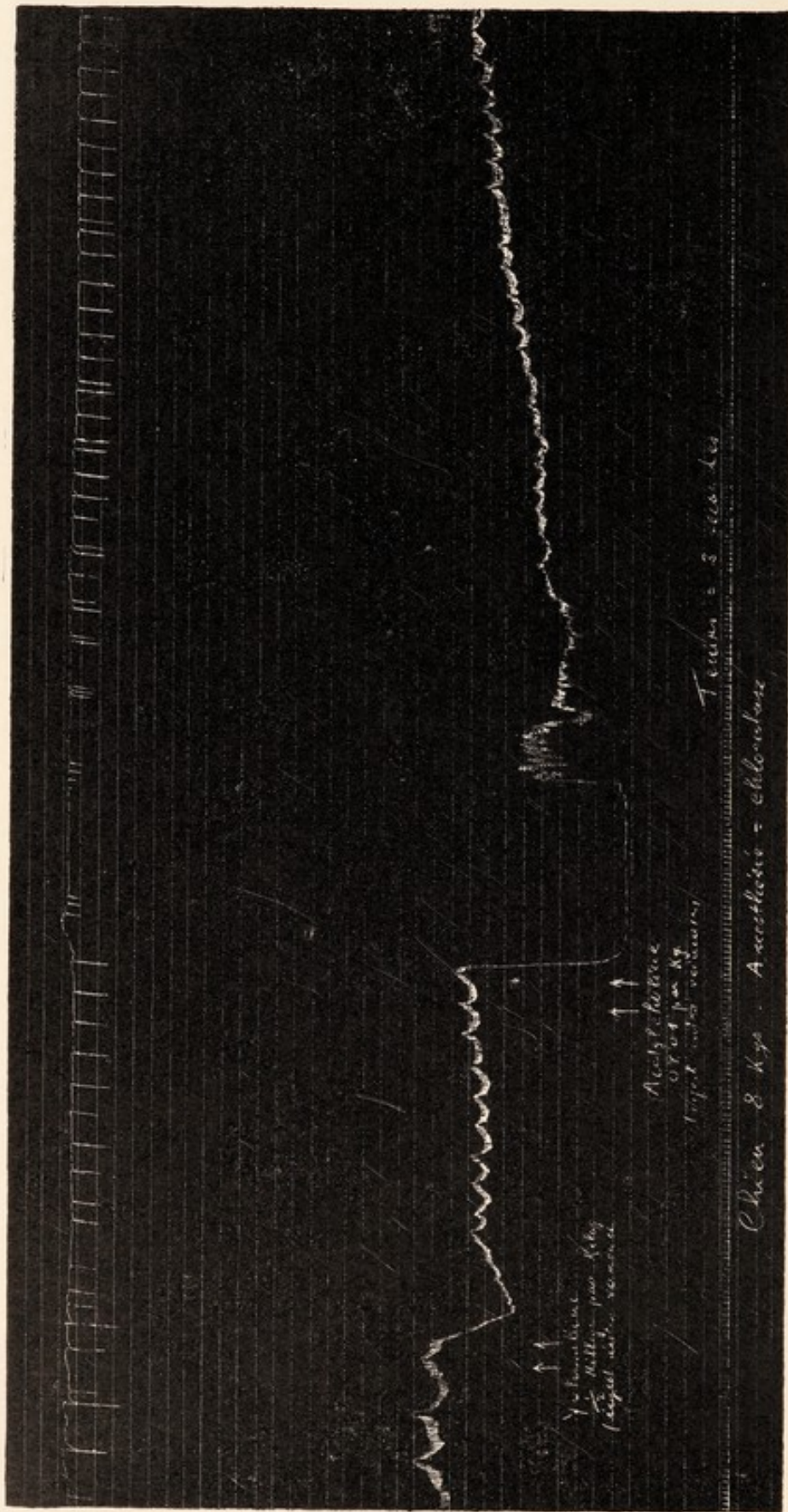
Les facteurs qui conditionnent l'apparition et la durée de l'apnée cholinique.

Les modifications possibles de celle-ci par divers agents pharmacodynamiques.

I. — CONDITIONS D'APPARITION ET DURÉE DE L'APNÉE CHOLINIQUE. — Une étude de ce phénomène nous a révélé les particularités suivantes :

1° L'apnée cholinique est déterminée par l'injection de fortes doses des dérivés de la choline que nous avons mentionnés. En

(1) Les constatations de M. L. Dautrebande sur la polypnée déterminée par les faibles doses de carbaminoylcholine (*Paris-Médical*, 6 mai 1933), sont également en harmonie avec ce qui précède. Cet auteur montre que la polypnée observée avec des quantités très faibles de cette substance est due à une excitation respiratoire réflexe dont le point de départ réside dans les zones vaso-sensibles réflexogènes, en particulier au niveau du sinus carotidien. Deux variantes de l'incitation sont à distinguer : l'une d'ordre chimique, élective, l'autre d'ordre hydraulique, commune. Il est suggestif de rapprocher ces notions de nos propres constatations, si l'on tient compte du fait que l'on connaît le processus adrénalino-sécrétoire des réflexes sino-carotidiens.



TRACÉ 56. — Chien, 8 kgs, chloralose.  
 Injections intraveineuses de :  
 Yohimbine :  $\frac{1}{2}$  mgr. par kgr.  
 Acétylcholine : 0 gr. 01 par kgr.

petites quantités, tous ces corps provoquent, non pas de l'apnée, mais une polypnée de courte durée, sur le mécanisme de laquelle nous nous sommes expliqués. A noter cependant qu'avec la carbaminoylcholine, la marge entre la dose qui détermine l'apnée et celle qui entraîne seulement de la polypnée est très étroite : c'est là un des principaux facteurs de la toxicité de cet ester cholinique.

Cette opposition dans les effets produits selon la quantité injectée est manifeste à l'examen de tous nos tracés, en particulier sur ceux numérotés de 47 à 52, et sur l'enregistrement n° 57.

2° *Les phénomènes respiratoires sont identiques, que les vagues soient intacts ou sectionnés.*

Il suffit, pour s'en assurer, d'examiner les tracés n°s 57 et 58, obtenus sur des chiens vagotomisés.

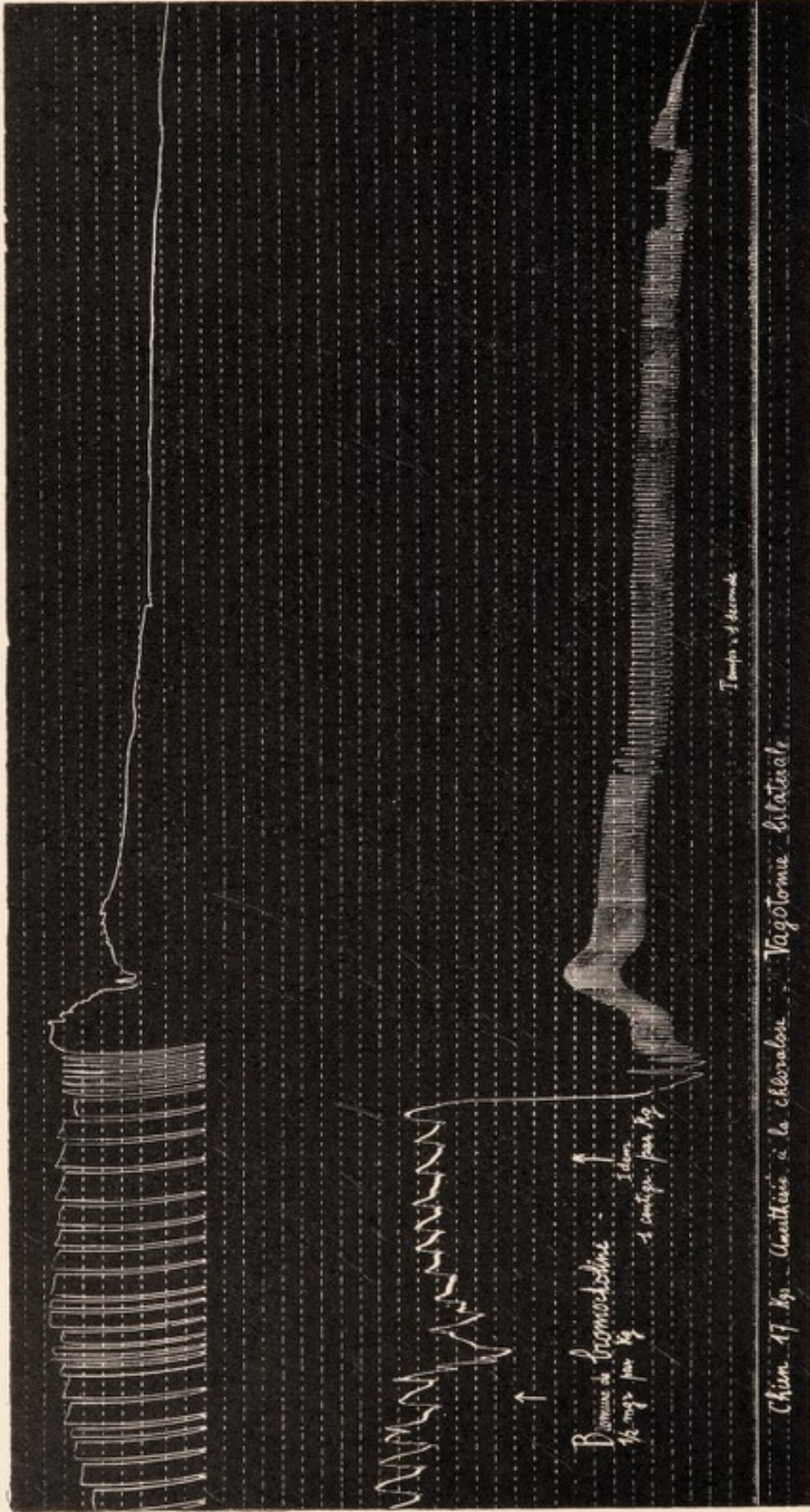
Sur l'enregistrement n° 57, nous constatons qu'une faible quantité de bromocholine entraîne de la polypnée, et une forte dose de l'apnée, précédée d'une courte phase de polypnée. La vagotomie double ne modifie en rien ce phénomène.

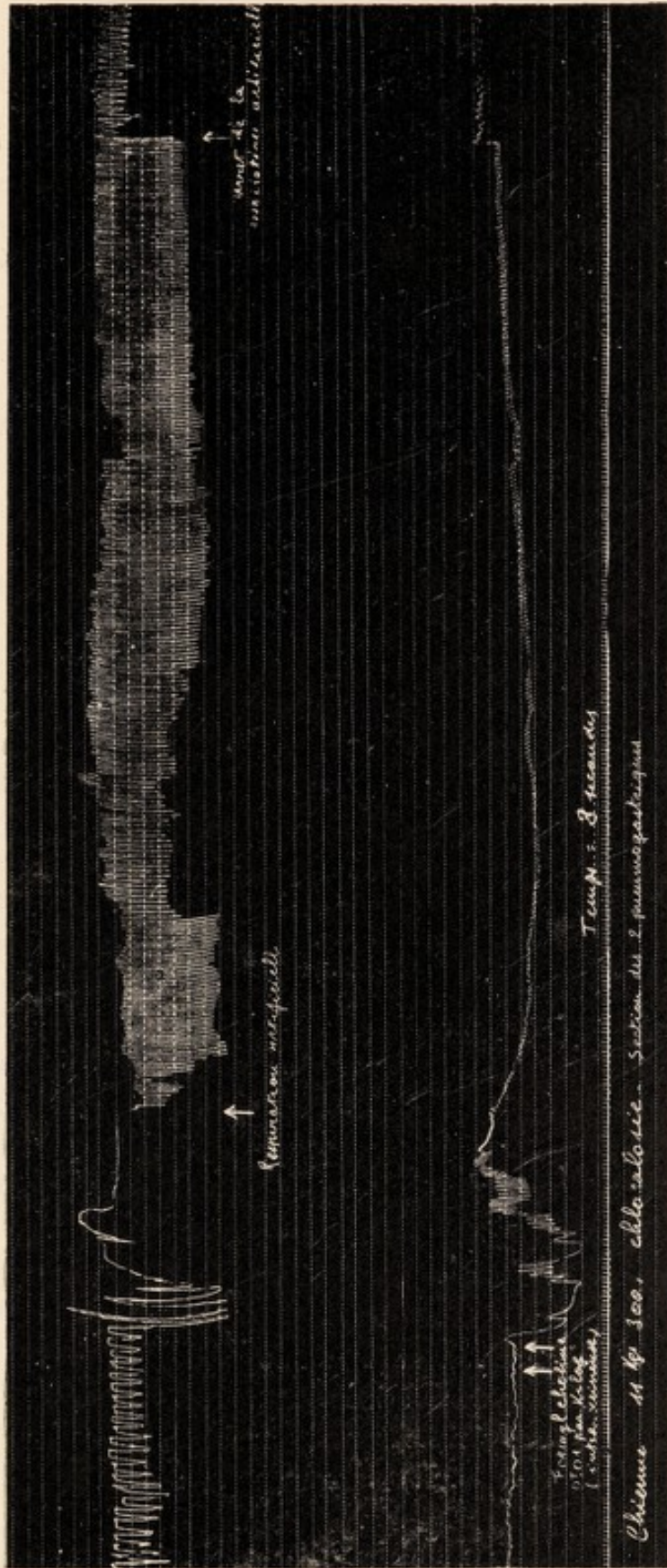
Le tracé n° 58 enregistre les effets de l'injection intraveineuse de 1 cgr. de formylcholine par kgr. à une chienne vagotomisée, et permet une conclusion identique.

3° *La durée de l'apnée déterminée par un dérivé cholinique donné dépend de la quantité de substance injectée.* C'est ainsi que l'apnée produite par l'administration intraveineuse de 0 gr. 02 de formylcholine est beaucoup plus prolongée que celle qui résulte de l'injection de 0 gr. 01 de la même substance.

4° Si la durée de l'apnée est proportionnelle à la quantité injectée, c'est vraisemblablement *parce qu'elle persiste tout le temps que le dérivé cholinique existe dans la circulation.*

En effet, à doses égales, l'apnée est plus prolongée avec l'acétylcholine qu'avec la formylcholine, avec la méthylacétylcholine qu'avec l'acétylcholine, enfin avec le bromure de bromocholine et la carbaminoylcholine qu'avec la méthylacétylcholine. Or, la formylcholine est plus rapidement détruite dans l'organisme que l'acétylcholine, la méthylacétylcholine est plus résistante que l'acétylcholine, et le bromure de bromocholine, ainsi que la carbaminoylcholine, disparaît encore plus lentement de l'organisme que la méthylacétylcholine.





TRACÉ 58. — Chienne, 11 kgs 300, chloralose. Vagotomie bilatérale. Temps : 3 secondes.

Injection intraveineuse de 1 cgr. de *formylcholine* par kgr.

La respiration artificielle est établie à la 2<sup>e</sup> minute de l'apnée.

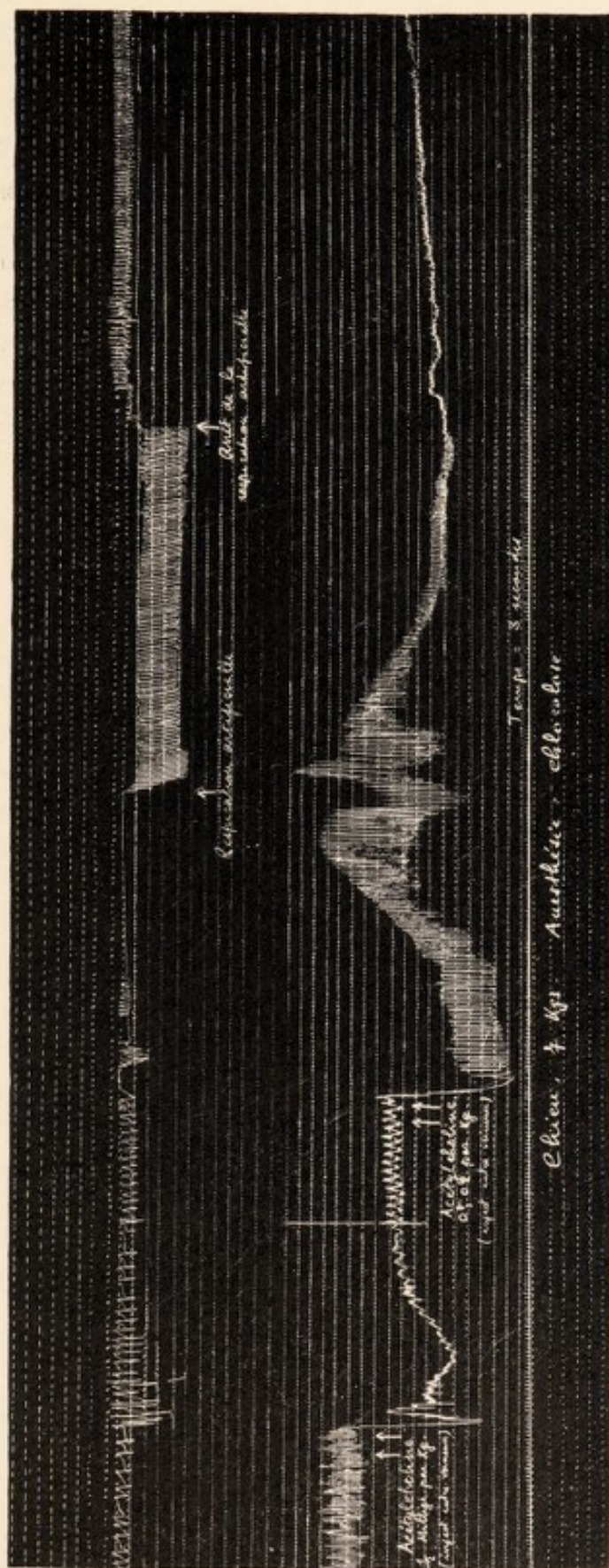
Reprise de la respiration spontanée après cessation de la respiration artificielle, vers la 15<sup>e</sup> minute.

Une confirmation de ce fait peut être donnée *par les effets de la respiration artificielle.*

Celle-ci, en effet, permet d'obtenir la survie d'animaux qui ont reçu, par voie intraveineuse, une quantité d'homocholine suffisante pour les tuer par inhibition respiratoire. C'est ainsi qu'on peut aisément ranimer par respiration artificielle un chien ayant reçu 0 gr. 01 par kgr. d'isobutyrylcholine (v. *tracé n° 50*), 0 gr. 01 par kgr. de formylcholine (v. *tracé n° 58*), 0 gr. 02 par kgr. d'acétylcholine (v. *tracé n° 59*). Mais, avec le bromure de bromocholine, la respiration artificielle doit être prolongée pendant un temps beaucoup plus long, car il faut plus de temps à l'organisme du chien pour se débarrasser de cet ester de la choline que des précédents (v. *tracé n° 63*).

5° *L'évolution des phénomènes cardio-vasculaires déterminés par l'apnée cholinique, puis par la respiration artificielle, est très caractéristique (v. tracé n° 59).*

Nous injectons à un chien 0 gr. 02 par kgr. d'acétylcholine, et nous observons une chute profonde de la tension artérielle, tandis que le pneumographe enregistre une courte polypnée puis l'apnée totale. Au bout de 90 secondes, la pression artérielle se relève fortement, atteint parfois la normale vers la cent vingtième seconde, parfois même la dépasse à la fin de la deuxième minute : une hypertension asphyxique de 5 cm. a succédé à l'hypotension déterminée par l'acétylcholine. A ce moment, le rythme cardiaque, qui s'était accéléré, se ralentit, et la pression artérielle redescend progressivement, tandis que les battements du cœur se font de plus en plus lents et de moins en moins amples jusqu'à la mort de l'animal. Or, si, à la deuxième minute, au moment où s'accroît la bradycardie, on institue la respiration artificielle, on voit presque immédiatement les battements cardiaques augmenter de fréquence ; puis, après une courte phase de remontée tensionnelle, la pression artérielle baisse de nouveau, atteint la normale vers la cinquième minute et redescend au-dessous de celle-ci, tandis que les dénivellations systo-diastoliques deviennent moins amples. Peu à peu le cœur retrouve un rythme normal, et, vers la dixième minute, on peut interrompre la respiration artificielle : *les mouvements respiratoires spontanés reprennent*, et la tension artérielle, très doucement, revient à son niveau initial.



TRACÉ 59. — Chien, 7 kgs, chloralose.  
 Injection intraveineuse de  $\frac{1}{2}$  mgr., puis 0 gr. 02 d'acétylcholine par kgr.

Cette expérience montre à l'évidence que *la mort déterminée par l'injection d'une telle dose d'acétylcholine par voie intraveineuse, chez le chien, n'est pas due à une action directe sur le cœur, mais à un effet indirect, relevant de l'asphyxie consécutive à l'apnée cholinique* ; il suffit d'établir la respiration artificielle pour voir se transformer immédiatement l'allure des phénomènes cardio-vasculaires.

Cette interprétation se trouve confirmée par l'étude des effets de l'adrénaline, de l'atropine et de la lobéline dans l'apnée cholinique, que nous allons maintenant exposer :

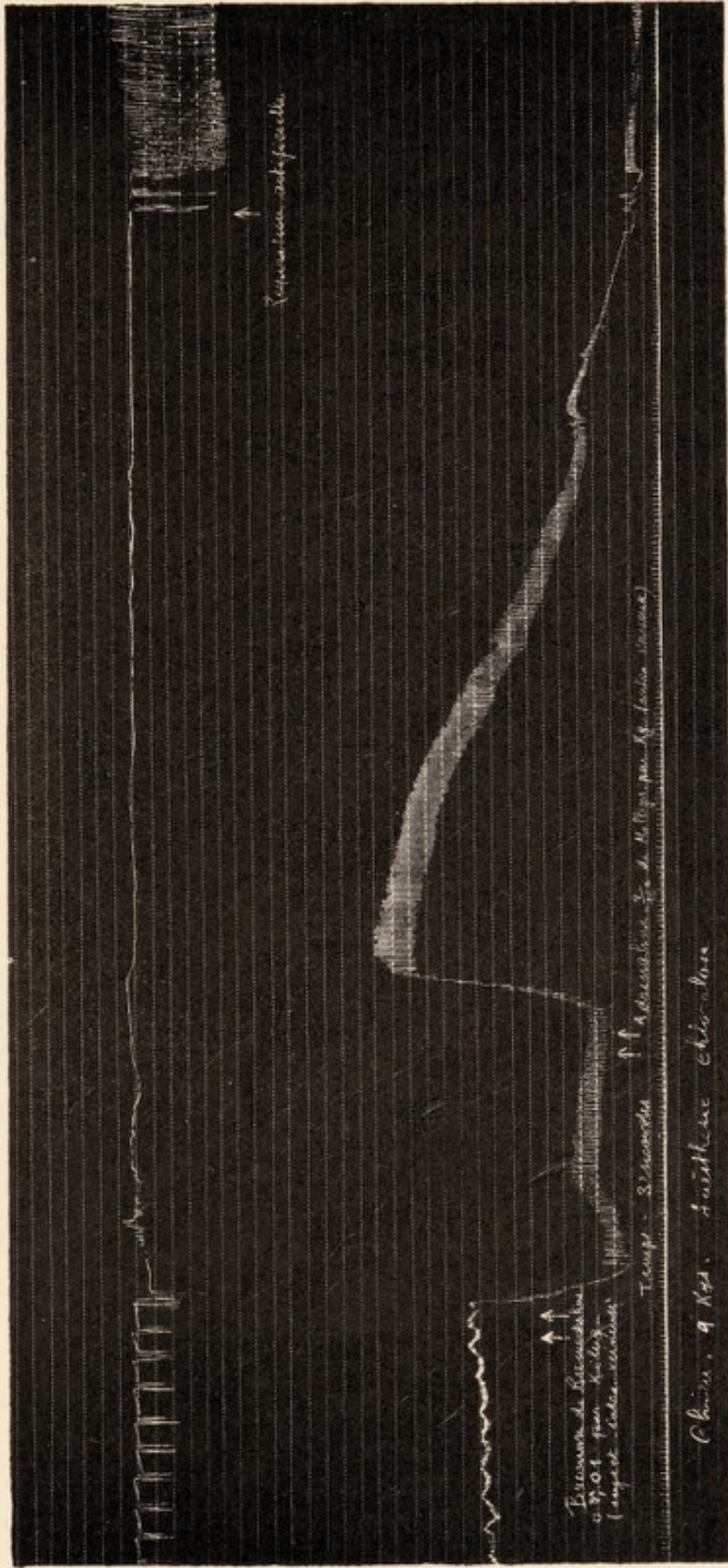
II. INFLUENCE SUR L'APNÉE CHOLINIQUE DE DIVERS AGENTS PHARMACODYNAMIQUES. — Une démonstration nouvelle du rôle capital de l'inhibition respiratoire dans le déterminisme des accidents cardiaques, produits par des fortes doses de dérivés choliniques, est fournie par les effets de l'injection de doses moyennes d'atropine, d'adrénaline, de lobéline au cours de l'apnée cholinique. Toutes nos expériences ont été poursuivies chez le chien chloralósé. Pour déclencher l'apnée cholinique, nous avons utilisé tous les dérivés que nous avons énumérés, mais nous nous sommes surtout servis du bromure de bromocholine, pour les raisons que nous avons déjà exposées.

#### 1° *Action de l'adrénaline (v. tracés n<sup>os</sup> 60 et 62)*

Nous injectons dans les veines, 0 gr. 01 par kgr. de bromure de bromocholine : aussitôt la pression artérielle s'effondre, puis, après une très courte phase de polypnée, l'apnée s'établit. A la cent cinquantième seconde de celle-ci, nous administrons, par voie intraveineuse, 0 mgr. 2 par kgr. d'adrénaline : sous l'influence de cette dose considérable, la tension artérielle remonte brusquement et le cœur s'accélère. L'effet de l'adrénaline persiste en s'affaiblissant progressivement, *mais à aucun moment la respiration ne reprend.*

#### 2° *Action de l'atropine (v. tracé n<sup>o</sup> 61)*

A la cent cinquantième seconde d'une apnée bromocholinique, nous injectons 0 gr. 005 par kgr. d'atropine : aussitôt, la pression artérielle remonte et le cœur s'accélère ; *mais l'apnée per-*



TRACÉ 60. — Chien, 9 kgs, chloralose. Enregistrement des mouvements respiratoires et de la pression artérielle.

Temps : 3 secondes.

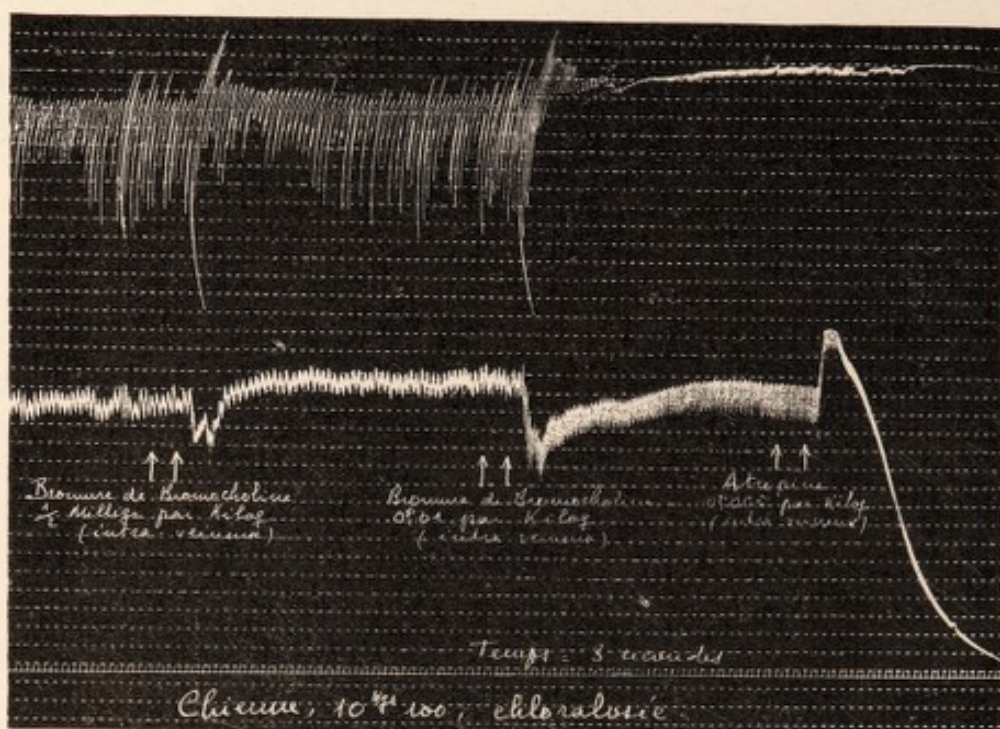
Injections intraveineuses de :

*Bromochole* : 1 mgr. par kgr.

*Adrénaline* : 2/10 de mgr. par kgr.

siste. Si bien que, la circulation du sang se faisant plus rapidement chez le chien asphyxiant, la mort se produit plus vite que si l'on n'avait pas injecté d'atropine.

Ainsi l'adrénaline et l'atropine, administrées aux doses indiquées au cours de l'apnée cholinique, s'opposent bien aux effets



**TRACÉ 61.** — Chien, 10 kgs 100, chloralosé. Enregistrement des mouvements respiratoires et de la pression artérielle. Temps : 3 secondes. Injections intraveineuses de :

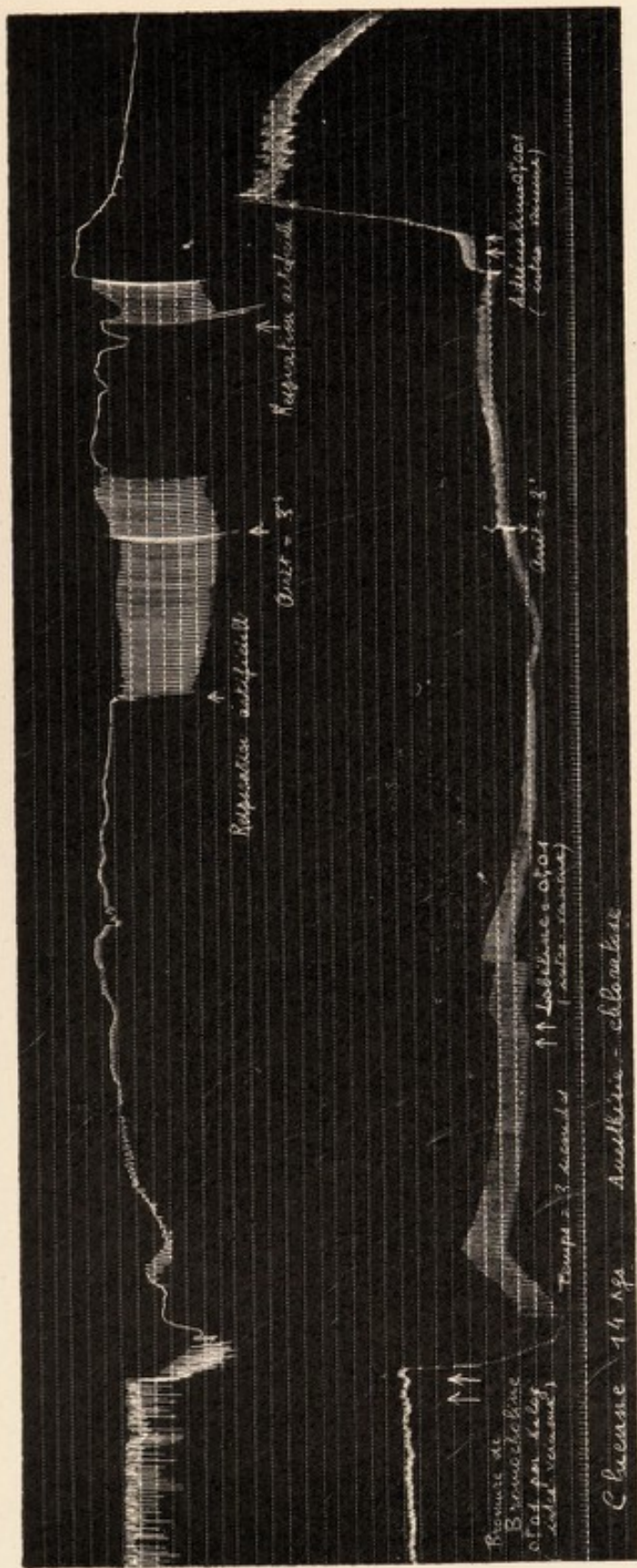
Bromocholine :  $\frac{1}{2}$  mgr. par kgr.  
— 1 mgr. par kgr.  
Atropine : 5 mgr. par kgr.

cardio-vasculaires des dérivés de la choline, mais sont impuissants contre la syncope respiratoire.

### 3<sup>o</sup> Action de la lobéline

Au lieu d'agir sur les phénomènes cardio-vasculaires, nous avons tenté d'exciter le centre respiratoire.

Dans ce but, nous avons injecté 0 gr. 01 de lobéline, par voie intraveineuse, chez un chien de 14 kgs, à la cent cinquantième



**TRACÉ 62.** — Chienne, 14 kgs, chloralose. Enregistrement des mouvements respiratoires et de la pression artérielle. Temps : 3 secondes.

Injections intraveineuses de :

**Bromocholine:** 1 mgr. par kgr.

**Lobeline:** 1 mgr. par kgr.

**Adrénaline:** 1/14 de mgr. par kgr.

Respiration artificielle instituée à deux reprises différentes, et poursuivie pendant un arrêt de 3 minutes du cylindre. Apnée définitive.

seconde d'une apnée bromocholinique : aucune modification de celle-ci n'a été observée (v. *tracé n° 62*).

A un autre chien de 11 kgs, nous administrons, par voie intraveineuse, 0 gr. 01 de lobéline, et nous observons une forte élévation de la pression artérielle (v. *tracé n° 63*). Lorsque celle-ci est revenue à la normale, nous introduisons, par voie intraveineuse, 0 gr. 005 par kgr. de bromure de bromocholine. A la cent cinquantième seconde d'apnée, nous injectons à nouveau dans la veine 0 gr. 01 de lobéline : la tension artérielle se relève passagèrement et le cœur s'accélère, mais l'apnée persiste.

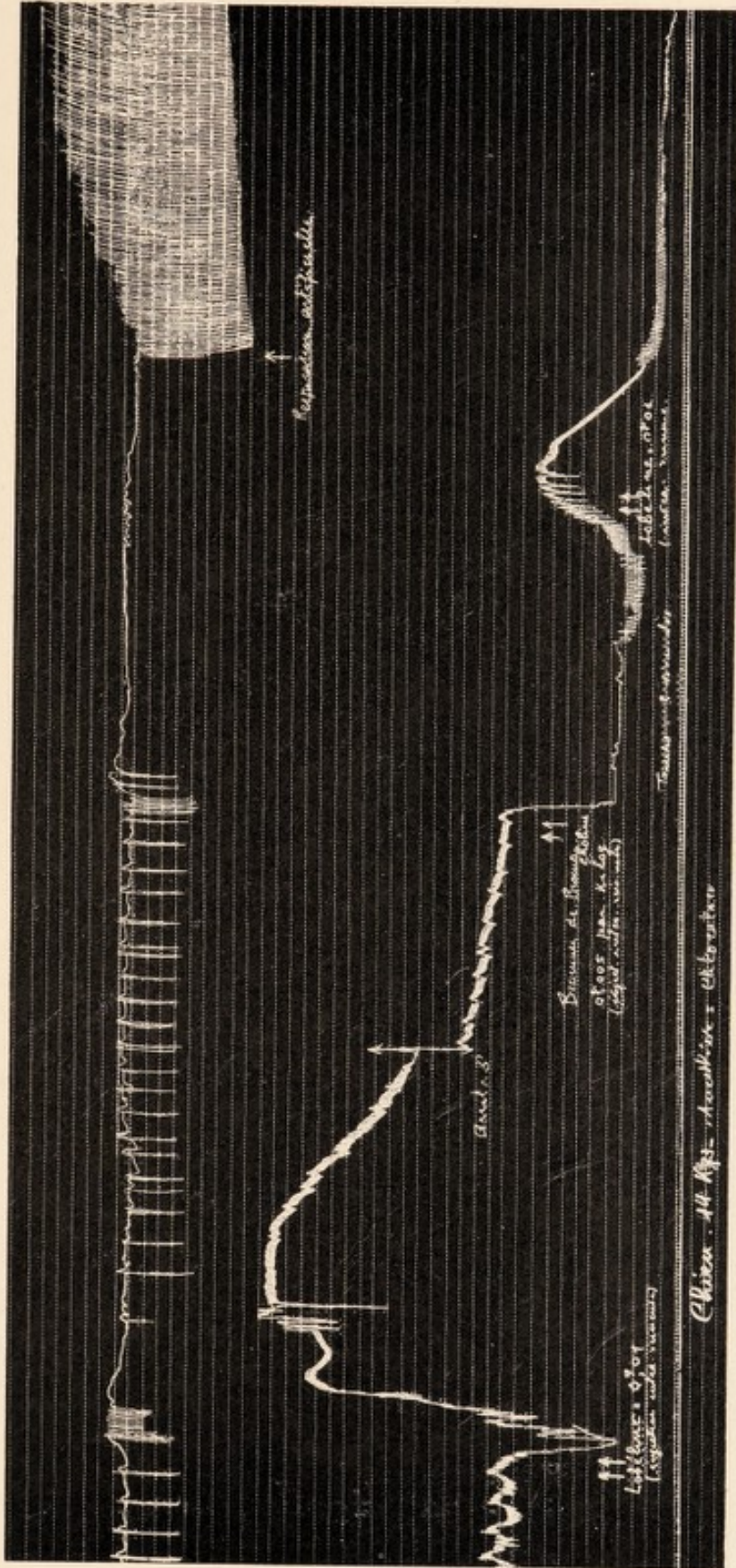
Ainsi, lorsque l'apnée cholinique est déclenchée, *elle n'est pas modifiée par des doses d'adrénaline, d'atropine et de lobéline qui sont pourtant susceptibles de vaincre les effets cardio-vasculaires des dérivés de la choline.*

#### 4° Action de l'ergotamine. La syncope ergotamino-cholinique

Au cours de nos recherches sur les modifications de l'apnée cholinique par diverses substances, nous avons observé un phénomène de *synergie pharmacodynamique* particulièrement curieux : le renforcement d'action respiratoire de certains esters de la choline par l'ergotamine. Il s'agit d'une exagération de l'apnée cholinique conduisant à une véritable syncope. Le phénomène peut s'observer aussi bien chez le chien non anesthésié que sur l'animal chloralosé.

Pour produire la syncope ergotamino-cholinique, il est nécessaire que le chien ait reçu une *très forte quantité* de tartrate d'ergotamine. Nous administrons cette substance par voie intraveineuse, à doses fractionnées, pendant un quart d'heure, jusqu'à ce que la quantité totale ait atteint ou dépassé 0 mgr. 5 par kgr. Par contre, la dose de dérivé cholinique qui déclenche le phénomène *est extrêmement faible* : une quantité de 0 mgr. 1 par kgr. d'acétylcholine, introduite dans la veine d'un chien ainsi ergotaminé, suffit pour produire la syncope mortelle, alors que l'apnée cholinique sur l'animal normal n'est obtenue qu'avec des doses de 1 mgr. par kgr. (v. *tracé n° 64*).

La syncope ergotamino-cholinique *est, avant tout, une syncope respiratoire* : presque tout de suite après l'injection du dérivé cho-



**TRACÉ 63.** — Chien, 11 kgs, chloralosé. Enregistrement des mouvements respiratoires et de la pression artérielle. Temps : 3 secondes.

Injections intraveineuses successives de :

*Lobéline* : 1 mgr. par kgr.

*Bromocholine* : 5 mgr. par kgr.

*Lobéline* : 1 mgr. par kgr.

Respiration artificielle. Mort par apnée persistante.



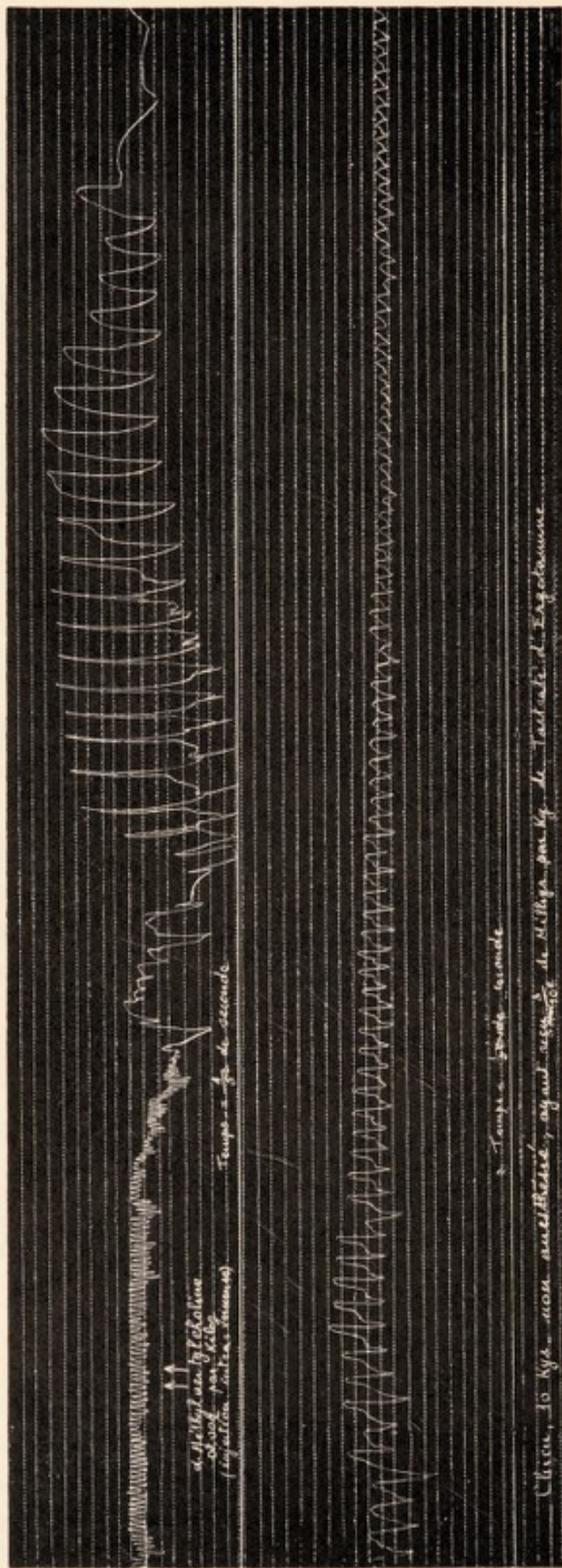
linique, on observe une très courte polypnée, puis l'apnée totale.

Ce qui montre bien que la mort est déterminée par l'inhibition respiratoire, c'est l'évolution des phénomènes cardio-vasculaires. Tout d'abord, immédiatement après l'injection de la très faible dose d'acétylcholine, la pression artérielle s'effondre, tombant, par exemple, de 12 à 3 cm. de mercure. Puis, vers la quarante-cinquième seconde, commencent à se manifester les effets hypertenseurs de l'asphyxie : la pression artérielle remonte assez nettement, atteint parfois presque son niveau initial. Cette deuxième phase ne dure guère plus d'une demi-minute. A ce moment, se manifeste de la bradycardie, la pression fléchit rapidement et le cœur s'arrête. Au contraire, si l'on établit la respiration artificielle au moment où le cœur se ralentit, la tension artérielle rebondit, dépasse largement son niveau initial, atteignant, par exemple, 18 cm. de mercure, puis redescend progressivement, tandis que les mouvements respiratoires reprennent spontanément. Nous avons pu sauver uniquement par la respiration artificielle des animaux chez lesquels le cœur était arrêté depuis quatre-vingt-dix secondes.

Ce fait est démontré avec la plus grande netteté par l'expérience enregistrée sur notre tracé n° 64 ; à quelques minutes d'intervalle, au cours de la même expérience, nous avons pu observer la répétition du même phénomène, reproduit dans des conditions identiques.

Si le chien n'a reçu que 0 mgr. 3 par kgr. de tartrate d'ergotamine, on détermine encore une syncope respiratoire par injection intraveineuse de 0,5 à 1 mgr. d'acétylcholine ou de méthylacétylcholine (v. tracé n° 65) ; mais, le plus souvent, l'animal survit. Enfin, si le chien n'a reçu que 0 mgr. 1 par kgr. de tartrate d'ergotamine, l'introduction d'une faible dose d'ester de la choline ne provoque pas la syncope.

*La syncope ergotamino-cholinique est donc essentiellement respiratoire. Elle est due à une exagération du phénomène que nous avons décrit sous le nom d'apnée cholinique. Elle est peut-être à rapprocher de l'exagération de la toxicité de la cocaïne par l'injection préalable d'ergotamine chez le chat. Par contre, elle*



TRACÉ 65. — Chien, 10 kgs, non anesthésié. Enregistrement des mouvements respiratoires. Temps : 1/5 de seconde.

Injection intraveineuse préalable de 3/10 de mgr. de tartrate d'ergotamine.

Injection intraveineuse de méthylacétylcholine : 2 mgr. par kg.

s'éloigne sensiblement de la syncope adrénalino-chloroformique, étudiée par Lévy et, plus récemment, par Bardier et Stillmunkès, par L. Garrelon, R. Thuillant et T. Gallet, car cette dernière est essentiellement une syncope cardiaque.

### 3° CONCLUSIONS

— 1° Les dérivés choliniques que nous avons étudiés ont tous *une action marquée sur le rythme respiratoire.*

Celle-ci varie :

selon la dose :

polypnée pour les faibles quantités,  
apnée pour les doses fortes.

selon le corps étudié :

elle est plus forte pour les dérivés choliniques qui se détruisent le plus lentement dans l'organisme.

— 2° L'étude du *mécanisme* de ces effets respiratoires permet les constatations suivantes :

a) La polypnée paraît en rapport avec une décharge adrénalinique.

b) L'apnée cholinique appelle un certain nombre de considérations :

1. *Elle n'est pas modifiée par l'adrénaline, l'atropine, la lobéline, qui s'opposent, par contre, aux effets cardio-vasculaires des dérivés choliniques.*
2. *Elle est la cause de la mort produite par les doses massives de dérivés choliniques ; les phénomènes cardio-vasculaires ne sont que contingents, d'ordre asphyxique.*
3. *Le tartrate d'ergotamine renforce singulièrement l'action respiratoire des dérivés de la choline. Ils entraînent, dans ce cas, l'apnée totale à doses très minimales : il s'agit là d'une véritable syncope ergotamino-cholinique.*

### C. — ÉTUDES SUR LA MUSCULATURE LISSE

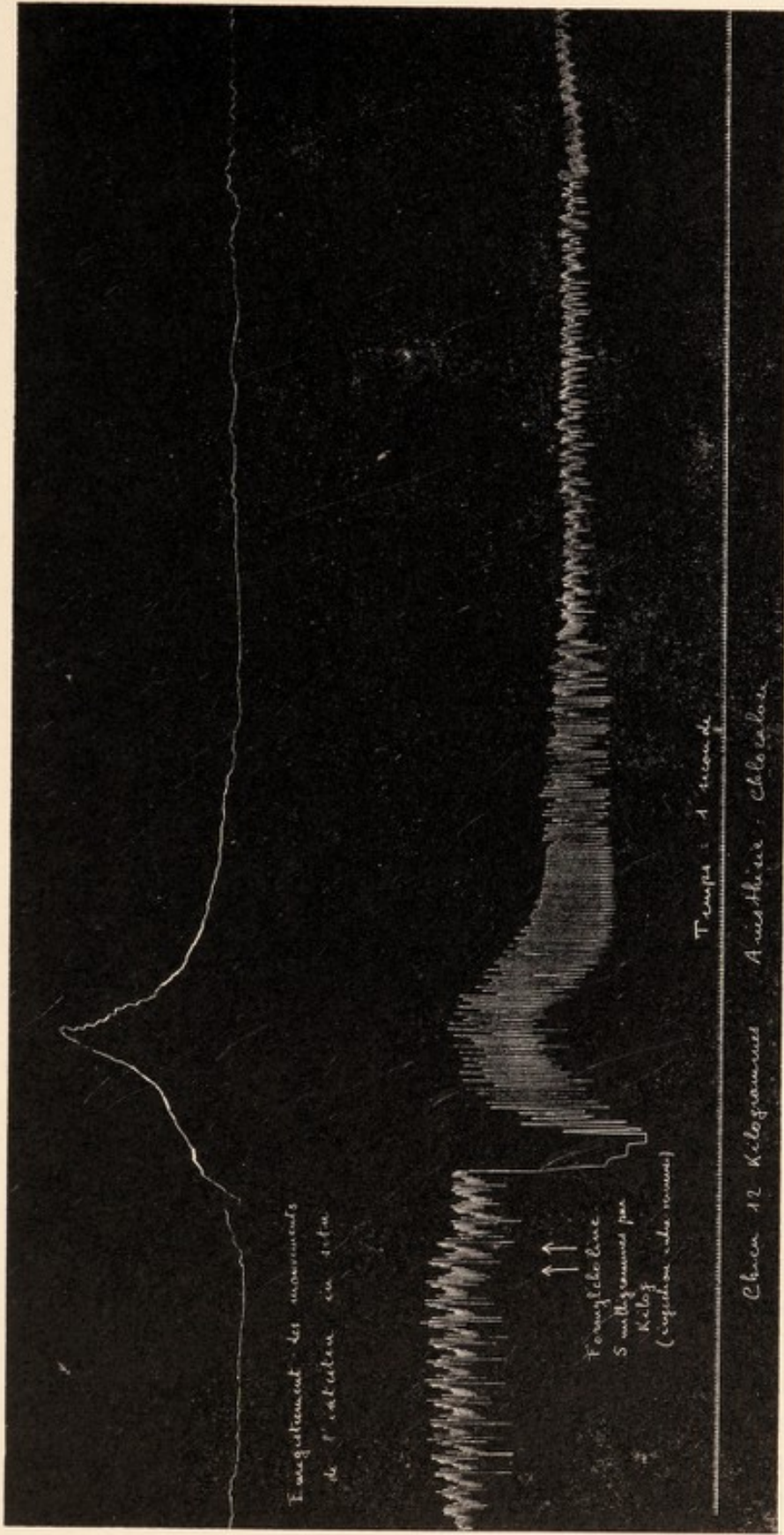
Comme nous l'avons indiqué dès les premières lignes de ce travail, nous ne prétendons nullement apporter une revue générale complète sur la question que nous exposons. Au contraire, nous présentons avant tout les résultats qui découlent simplement de nos recherches personnelles. C'est ainsi que, en ce qui concerne l'effet des esters vagomimétiques de la choline sur la musculature lisse, nous laisserons volontairement de côté certains points aussi importants que l'étude de l'action de ces corps sur la motricité intestinale (1), nous bornant à présenter ici le tracé d'une expérience originale montrant l'action de la formylcholine sur l'intestin *in situ* (v. tracé n° 66).

Trois chapitres ont été l'objet de nos expériences personnelles; nous les détaillerons seuls. Ce sont l'action des esters vagomimétiques de la choline :

- sur les voies biliaires,
- sur le muscle bronchique,
- sur le muscle irien.

(1) Voir à ce sujet, chapitre G, p. 166 : les esters de la choline en hydrologie expérimentale.

Voir également la récente thèse (1934) de R. Lachelin, faite dans le laboratoire du professeur M. Loeper, sous la direction du professeur agrégé A. Lemaire. On y trouve des tracés concernant les effets de l'injection sous-cutanée de  $\gamma$ . méthylacétylcholine sur l'intestin *in situ*.



Enregistrement des mouvements  
de l'intestin in situ

↑  
Formylcholine  
5 milligrammes par  
kilog  
(injection intra-veineuse)

Temps : 1 seconde

Chien 12 Kilogrammes Anesthésié Chloralose

TRACÉ 66. — Chien, 12 kgs, chloralosé.  
De haut en bas :  
Enregistrement des mouvements de l'intestin (duodénum) in situ.  
Pression artérielle carotidienne.  
Temps en secondes.  
Injection intraveineuse de formylcholine (5 mgr. par kgr.).  
Contraction de la musculature intestinale. Chute de la pression artérielle.

1°. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUR LES VOIES BILIAIRES

Ceux-ci ont été constatés dans des conditions expérimentales différentes :

1. — ACTION SUR LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE

Ischiyama, Adachi ont étudié l'effet excito-moteur de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire et ont noté que cette substance provoque la contraction du cholécyste, comme les autres excitants du parasympathique.

Les récentes recherches de Chiray et Pavel ont confirmé, en effet, que les excitants du parasympathique, d'une façon générale, déterminent des contractions toniques intenses de la vésicule biliaire.

Nous avons repris cette étude à l'aide d'une technique que nous avons mise au point avec M. Albert Marcotte, et qui est une modification de la méthode d'Ischiyama.

Notre technique a l'intérêt de permettre d'expérimenter sur le sac vésiculaire entier et intact, afin de conserver dans leur intégrité les contractions normales de cet organe et d'éviter les trop gros traumatismes. Elle offre, d'autre part, l'avantage de maintenir le cholécyste sous sa pression interne physiologique. Un détail qui nous paraît avoir une grande importance est de maintenir entre 7,6 et 7,8 le pH de la solution de Ringer-Locke, employée pour maintenir en survie la vésicule isolée.

Dans ces conditions, nous avons toujours constaté l'existence de contractions spontanées rythmiques de la vésicule biliaire isolée, survenant toutes les deux minutes environ, durant de dix secondes à une minute et demie et, plus fréquemment, de vingt à trente secondes.

Nos constatations sont donc superposables à celles de Beinrich

et Dale, de White et Mac Worther, de Zeizaviro et d'Ischiyama. D'une façon très régulière, l'adjonction d'acétylcholine, à une préparation de vésicule biliaire isolée, détermine une élévation considérable du tonus et un arrêt des petites contractions rythmiques. Même, à doses faibles, ce dernier n'est pas absolu, et, sur le tracé que nous reproduisons, on voit nettement les contractions persister. L'atropine constitue l'antagoniste de cette contraction acétylcholinique de la vésicule biliaire.

## 2. — ACTION SUR LA VÉSICULE BILIAIRE IN SITU

A côté des expériences précédentes sur le cholécyste isolé, il était intéressant de vérifier les effets de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire *in situ*, lorsqu'on injecte cet ester à un animal. Outre les études faites par le tubage duodénal, deux groupes de recherches ont montré l'effet cholécystokinétique puissant de l'acétylcholine injectée *in vivo*.

Enrico Benassi, en 1929, administre à un chien de la tétraïodophénolphtaléine par voie veineuse ; neuf heures après, la radiographie révèle la forte opacité de la vésicule. A ce moment, il injecte dans la veine de l'acétylcholine (0 gr. 003 à 0 gr. 03 par kgr.) : au bout de dix minutes, une nouvelle radiographie révèle l'évacuation du cholécyste.

Tout récemment, d'autre part, M. Loeper, A. Lemaire et J. Touzain ont enregistré les mouvements de la vésicule biliaire *in situ*, grâce au manomètre à eau dont ils ont donné la description. Ils ont pu, dans ces conditions, inscrire simultanément la pression carotidienne et les variations de la pression intravésiculaire. Ils ont observé que l'injection intraveineuse d'acétylcholine, à la dose de 1/5 de mgr. par kgr., provoque toujours une contraction brusque du cholécyste, se chiffrant par une augmentation de 5 à 6 cm. d'eau. La vésicule semble très sensible à l'action de l'acétylcholine, puisque la même réponse s'observe à la suite de l'administration de doses minimales et inappréciables du produit (rinçures de seringue). Dans ces conditions, la contracture acétylcholinique est de faible durée : elle ne se prolonge pas au delà d'une minute,

et les contractions autonomes ne reparaissent qu'après deux à trois minutes.

Fait très intéressant, lorsque l'acétylcholine est injectée sous la peau, elle entraîne encore une hypertonie vésiculaire, mais celle-ci est beaucoup moins brutale et beaucoup plus prolongée : des contractions spontanées persistent ; elles sont même quelque peu augmentées.

Le même effet cholécystotonique s'observe après injection sous-cutanée de  $\beta$ . méthylacétylcholine (A. Lemaire et R. Lachelin).

### 3. — ACTION SUR LA PRESSION BILIAIRE DANS LA VOIE PRINCIPALE

Tout dernièrement, enfin, E. Chabrol, R. Charonnat, M. Maximin et Jean Cottet ont signalé l'action de l'acétylcholine sur la pression biliaire. Ils ont enregistré celle-ci dans le canal cholédoque relié à un manomètre à eau, sur des chiens dont la vésicule avait été préalablement exclue par ligature du cystique. Dans ces conditions, ils ont observé une hypertension biliaire nette à la suite de l'injection d'acétylcholine par voie veineuse, à la dose de 5 mgr. par kgr.

Ces auteurs ne se prononcent, d'ailleurs, pas sur l'origine, mécanique ou sécrétoire, de cette augmentation de pression ; mais des recherches antérieures des mêmes chercheurs avaient montré l'absence d'action de l'acétylcholine sur la cholérèse.

### 2°. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE MUSCLE BRONCHIQUE

La contracture du muscle bronchique sous l'influence de l'acétylcholine a été mentionnée déjà par de nombreux auteurs énumérés par Macht et Ting, dans leur récente revue générale. Cette action se manifeste aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, sur le muscle bronchique isolé.

En collaboration avec M. G. Vexenat, nous avons repris ces expériences sur la bronche isolée.

Nos recherches ont été effectuées sur le porc. Cet animal fournit, en effet, des muscles bronchiques de dimensions suffisantes qu'on peut obtenir très peu de temps après l'abatage, et qu'on transporte rapidement au laboratoire dans des bouteilles isothermes contenant une solution de Locke à la température de 38°, à un pH alcalin (entre 7, 7 et 8) et saturée d'oxygène.

Grâce à cette technique, nous avons pu démontrer avec la plus grande facilité l'action contracturante intense de l'acétylcholine sur la bronche isolée.

Cette contraction est supprimée : 1° par les paralysants du parasymphatique (atropine, hyosciamine, etc.) ; 2° par les excitants du sympathique (adrénaline, éphédrine, etc.).

Nos expériences nous ont montré, de plus, l'antagonisme très net de l'acétylcholine et de certaines eaux minérales sur le muscle bronchique. Ce sont ces constatations que nous développons dans notre étude d'hydrologie expérimentale.

Tout récemment, Z. Tirmer a repris nos recherches sur le poumon isolé de la grenouille. Il a constaté que la contraction acétylcholinique de cet organe pouvait être supprimée par l'administration de novatropine, de papavérine, de caféine et d'éphédrine, et que, de plus, l'emploi simultané de ces quatre drogues avait un effet synergique beaucoup plus intense que lorsque, aux mêmes doses respectives, on les expérimentait isolément.

### 3°. — EFFETS DE CERTAINS ESTERS DE LA CHOLINE SUR LE MUSCLE IRIEN

Les excitants du parasymphatique provoquant, d'une façon générale, un myosis plus ou moins intense, il était intéressant d'explorer, de ce point de vue, les effets des différents esters de la choline.

Les deux dérivés choliniques les mieux étudiés à ce sujet sont l'acétylcholine et la méthylacétylcholine.

## 1. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE

Max Courland et Ernest Kahane ont démontré que l'acétylcholine détermine une constriction de l'iris, principalement lorsqu'on l'administre par voie sous-conjonctivale chez le lapin.

## 2. — ACTION DE LA MÉTHYLACÉTYLCHOLINE

Dans des recherches que nous avons poursuivies avec la collaboration de M. Jean Gallois, nous avons étudié l'action de la méthylacétylcholine sur le muscle irien du lapin. En même temps, nous avons mesuré les modifications de tonus du globe oculaire.

L'instillation d'une ou deux gouttes d'une solution de méthylacétylcholine détermine un myosis rapide et souvent intense. Cette constatation a été faite par Reid Hunt, et nous l'avons précisée dans de nombreuses expériences.

Le rétrécissement pupillaire se produit en moins de dix minutes, même à la dilution de 1 p. 10.000.

Si l'on emploie des concentrations plus fortes (5 à 10 %), le myosis est plus rapide, commençant vers la deuxième minute et atteignant son maximum en sept à quinze minutes. Au bout de ce laps de temps, la pupille est réduite à un orifice punctiforme. Ce n'est qu'après quarante-cinq à soixante minutes que le myosis commence à diminuer, mais il persiste atténué jusqu'à deux heures après l'expérience.

Fait à souligner, l'instillation de méthylacétylcholine en solution à 10 % arrive à vaincre la mydriase déterminée par l'instillation d'une solution d'éphédrine. C'est là un fait intéressant, si l'on songe à la résistance qu'oppose la dilatation pupillaire éphédrinique à un certain nombre d'agents myotiques.

Ce myosis déterminé par la méthylacétylcholine s'accompagne d'une hypotonie rapide, mais transitoire, du globe oculaire, suivie d'une légère hausse tensionnelle secondaire.

En injection sous-conjonctivale, la méthylacétylcholine pro-

voque une contraction pupillaire rapide et intense, mais qui semble due, en grande partie, à une action générale de la drogue. Le même phénomène se produit, en effet, lorsqu'on administre au lapin, par voie sous-cutanée, une seule goutte de la solution à 10 % employée en injection sous-conjonctivale ; ce myosis s'accompagne alors de bradycardie, de salivation, qui traduisent l'excitation intense du parasympathique.

---

### D. — ÉTUDES SUR LES SÉCRÉTIONS

Nous envisagerons, dans ce chapitre, *les effets des esters vagomimétiques de la choline sur les sécrétions glandulaires.*

Cette action n'est pas générale, et certaines glandes échappent à l'influence des éthers-sels de la choline. Les intéressantes recherches d'Etienne Chabrol, R. Charonnat, M. Maximin, A. Bocquentin et Jean Cottet, sur les variations de la sécrétion biliaire sous l'influence des alcaloïdes modificateurs du système nerveux végétatif, ont révélé que l'acétylcholine ne détermine aucune modification de la cholérèse. D'autre part, malgré son intervention, l'atophan reste capable de quadrupler, en l'espace d'une demi-heure, le volume de la sécrétion hépatique.

Sur d'autres glandes, l'acétylcholine semble produire un effet d'inhibition. En 1924, Molitor et Pick, poursuivant leurs recherches sur des chiens ayant ingéré une quantité d'eau importante, constatent que la choline et l'acétylcholine ont une légère action anti-diurétique.

Mais, dans l'ensemble, les esters vagomimétiques de la choline ont plutôt un effet excito-sécrétoire, et celui-ci est particulièrement manifeste au niveau des glandes salivaires et du pancréas. Nous les étudierons successivement.

#### 1°. — EFFETS DE CERTAINS ESTERS DE LA CHOLINE SUR LES GLANDES SALIVAIRES

Tous les esters vagomimétiques de la choline déterminent une sialorrhée intense lorsqu'ils sont injectés à doses importantes, et cela quelle que soit leur voie d'introduction. Nous avons maintes fois observé sur le chien, après l'administration sous-cutanée ou intraveineuse de fortes doses d'acétylcholine, une salivation véritablement profuse.

Sur le lapin, cet effet sialorrhéique semble encore plus marqué.

La méthylacétylcholine possède, à ce point de vue, une activité considérable : elle détermine la sécrétion salivaire exagérée du lapin, même après l'instillation d'une seule goutte de la solution à 10 % dans le sac conjonctival; a fortiori, par injection sous-cutanée d'une dose de 1 à 4 mgr. par kgr., on observe une sialorrhée extrêmement intense.

Enfin, la bromocholine et la méthylacétylcholine, administrées par voie intrajéjunale, déclenchent également une salivation importante.

Récemment, Anochin et Anochina-Ivanova ont exploré plus minutieusement l'action de l'acétylcholine sur la réaction sécrétoire et vaso-motrice de la glande salivaire. Ils ont constaté que la sialorrhée causée par ce dérivé cholinique est due à une action directe sur les éléments glandulaires. En effet, la perfusion de la glande salivaire isolée avec une solution d'acétylcholine détermine une sécrétion salivaire importante, même en l'absence de toute pression intravasculaire. D'autre part, elle favorise la réaction sécrétoire déclenchée par de petites doses de pilocarpine. Par contre, elle n'augmente pas la salivation provoquée par l'excitation de la corde du tympan. Enfin, en pleine vaso-constriction de la glande déterminée par l'excitation du sympathique, l'action excito-sécrétoire de l'acétylcholine persiste.

## 2°. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

Le professeur A. Desgrez a montré que la choline déterminait une sécrétion du pancréas. Sous l'influence de 0 gr. 01 de choline par kgr. d'animal, cet auteur a obtenu 8 à 10 gouttes de suc en quatre minutes. L'activité protéolytique du liquide ainsi obtenu s'est montrée sensiblement semblable à celle de la sécrétion fournie par la pilocarpine : 3 cme. de ce suc dissolvaient en vingt-quatre heures, et à 37°, 0 gr. 70 d'albumine d'œuf coagulée.

Plus récemment, d'importantes recherches de L. Launoy ont

rapporté les effets sur la sécrétion pancréatique de quelques amines à fonction ammonium quaternaire (tétraméthylamine, amyli-méthylamine, etc.). Cet auteur a montré que ces bases possédaient une action sécrétoire résultant essentiellement de l'excitation, au niveau de ses terminaisons, du système nerveux parasymphatique de la cellule glandulaire.

Nous nous sommes demandé si l'acétylcholine qui, comme nous l'avons montré, détermine, lorsqu'on l'injecte sous la peau (1), des effets physiologiques importants, était susceptible de déclencher, par cette voie, la *sécrétion pancréatique* (2).

En collaboration avec Roger Even, nous avons opéré sur des chiens chloralosés à jeun. Nous plaçons une canule dans le canal de Wirsung; puis, nous injectons par voie sous-cutanée de 0 gr. 01 à 0 gr. 04 par kgr. de chlorure d'acétylcholine. Au bout d'un temps variant de deux à cinq minutes, on voit s'écouler un liquide visqueux, clair, et remarquablement abondant, pour une sécrétion de cet ordre. Dans une de nos expériences, nous avons, en effet, recueilli 4 cmc. de ce suc en vingt minutes; en général, d'ailleurs, la sécrétion ne dépasse pas 1 à 2 cmc.

Nous avons expérimenté l'action de ce liquide sur des plaques de Carnot et Mauban (gélose-amidon, gélatine, gélose-graisse et ovalbumine). Nous avons constaté qu'il possède une lipase et une amylase très actives, et qu'il digère rapidement la gélatine. De plus, une goutte de ce suc, placée sur une plaque à l'ovalbumine coagulée, y détermine un godet, même à la dilution de 1 p. 320: il contient donc une trypsine directement active, comme le suc de pilocarpine.

Par injection intraveineuse, à la dose de 0 gr. 001 par kgr., on obtient également une sécrétion pancréatique intense, mais courte.

Nous avons effectué quatre essais de détermination, par l'acétylcholine, de *pancréatite aiguë hémorragique expérimentale*, en analogie avec les résultats obtenus à l'aide de la pilocarpine (Opie, Léon Binet et P. Brocq). Nous lions le canal de Wirsung, et, tout de suite après, nous injectons de l'acétylcholine, à la

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 98, p. 909, 1928.

(2) *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. C1, p. 7, 1929.

fois sous la peau et par voie intraveineuse, aux doses indiquées précédemment.

Une seule fois, par injection sous-cutanée, nous avons réalisé, le lendemain de cette expérience, sur un chien à jeun, une hémorragie diffuse du pancréas, avec deux petites taches de stéato-nécrose sur l'épiploon. Dans deux autres recherches du même ordre, après administration intraveineuse d'acétylcholine sur des chiens à jeun, nous avons obtenu des hémorragies pancréatiques sans taches de cyto-stéato-nécrose. Enfin, chez un animal sur lequel nous avons renouvelé le même essai en pleine digestion, nous n'avons déterminé qu'une minime hémorragie du pancréas dans sa zone adjacente au canal de Wirsung.

### 3°. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA GLYCÉMIE

Elle a été recherchée dès 1925, par T. Coseo. Cet auteur a poursuivi ses expériences uniquement sur le lapin, et il a trouvé que l'acétylcholine déterminait une augmentation de la glycémie.

Avec la collaboration de M. A. Bocquentin, en nous servant de l'excellente technique de Baudouin, nous avons observé des faits semblables.

Voici nos résultats obtenus *sur l'animal* :

Lapin de 1 kgr. 700. — Glycémie à jeun : 1 gr. 23.

Injection sous-cutanée de 0 gr. 17 d'acétylcholine :

Glycémie 1/2 heure après : 1 gr. 59.

— 1 h. 1/2 après : 1 gr. 69.

Par contre, *chez l'homme*, comme nous l'avons constaté avec la collaboration de MM. Marcel Labbé et Nepveux, et comme l'a confirmé Félix Turyn, nous avons toujours déterminé de l'hypoglycémie pour des doses de l'ordre de 0 gr. 20 par voie sous-cutanée. Nous reviendrons sur ces faits observés en clinique humaine.

### E. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LE NERF PNEUMOGASTRIQUE

Lorsqu'on injecte, par voie intraveineuse, de l'acétylcholine chez l'animal, on constate une excitation intense du parasymphatique qui se révèle, outre la *bradycardie* et la *chute de tension artérielle*, par une *salivation extrêmement marquée*.

Les recherches qu'avec M. Maurice Bariéty deux d'entre nous ont poursuivies, en 1926, nous ont montré, de plus, que cet effet excitant du pneumogastrique n'intéressait que les terminaisons motrices du nerf et ne touchait en rien à ses fibres centripètes.

De plus, nos expériences ont précisé que, lorsque la stimulation du pneumogastrique par l'acétylcholine n'est pas complète, ce nerf reste encore excitable par le courant faradique.

Nous avons opéré sur le lapin. Le pneumogastrique a été excité à l'aide de l'appareil de Dubois-Raymond, après dénudation préalable dans la région cervicale. Les variations de la tension artérielle ont été inscrites au moyen d'une sonde introduite dans la carotide.

Voici les résultats expérimentaux que nous avons obtenus :

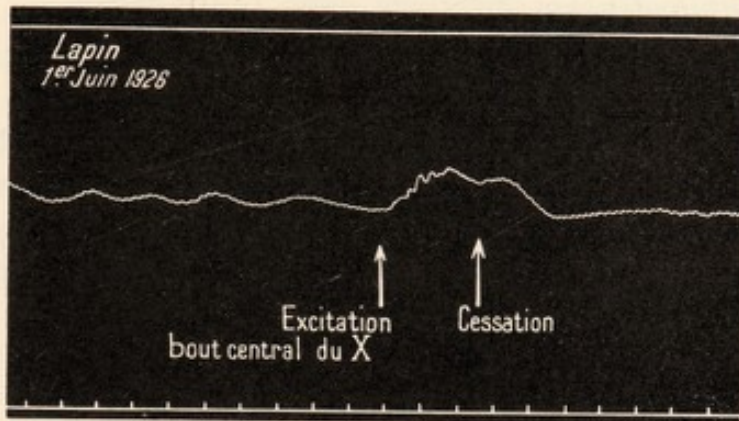
#### 1. — SECTION DU PNEUMOGASTRIQUE DROIT ET CONSERVATION DU PNEUMOGASTRIQUE GAUCHE

1° *L'excitation forte du bout central du X provoque une élévation de la tension artérielle (v. tracé n° 67), phénomène physiologique bien connu.*

2° *L'injection intraveineuse d'une faible dose d'acétylcholine (1/10 de mgr. par kgr.) ramène une baisse de la pression artérielle ; mais, pendant cette phase hypotensive, l'excitation forte du bout central du pneumogastrique provoque quand même une élévation de la pression artérielle.*

3° *L'administration sous-cutanée d'acétylcholine (2 mgr. par kgr.), détermine un abaissement de la tension artérielle. Mais cette hypotension est moins marquée qu'après injection intraveineuse, et, au lieu d'être immédiate, elle ne se produit qu'au bout d'un certain temps.*

D'ailleurs, là encore, une excitation du bout central du vague,



*TRACÉ 67.* — Lapin. Pression carotidienne.  
Excitation du bout central du pneumogastrique droit. Pneumogastrique gauche conservé.

au cours de la phase hypotensive, provoque un relèvement momentané de la tension.

4° *L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique, après injection d'acétylcholine, détermine une baisse légère de la pression artérielle avec bradycardie.*

## 2. — SECTION DES DEUX PNEUMOGASTRIQUES

1° *L'excitation forte du bout central du vague droit amène une élévation de la pression artérielle.*

2° *L'injection sous-cutanée d'acétylcholine (2 mgr. par kgr.) provoque une baisse de la tension artérielle (la courbe obtenue est en tous points comparable à celle donnée par injection d'acétylcholine, le pneumogastrique gauche étant conservé).*

3° *L'excitation forte du bout central du vague au cours de l'action hypotensive de l'acétylcholine entraîne une élévation de la tension artérielle.*

4° *L'excitation faible du bout central du pneumogastrique au cours de l'action hypotensive de l'acétylcholine donne un abaissement de la pression artérielle.*

5° *L'excitation du bout périphérique du vague détermine, là encore, de l'hypotension artérielle avec bradycardie.*

EN CONCLUSION, avec ou sans acétylcholine, l'excitation forte du bout central du pneumogastrique donne de l'hypertension artérielle, et celle de son bout périphérique, de l'hypotension. Ces réactions sont également de même ordre, que l'autre vague soit intact ou sectionné.

---

F. — ACTION DE QUELQUES ESTERS DE LA CHOLINE  
SUR L'ÉQUILIBRE SANGUIN

On ne saurait s'étonner, à priori, d'observer une modification importante des humeurs sous l'influence des esters vagomimétiques de la choline, étant donné ce qu'on connaît de leurs puissantes propriétés pharmacodynamiques.

En fait, ce domaine de l'action des éthers-sels de la choline a été encore relativement peu exploré. Mais nous possédons, cependant, à leur sujet déjà des données intéressantes, tant en ce qui concerne leurs effets sur les éléments figurés du sang que sur les propriétés physiologiques du sérum et sa constitution chimique.

I. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

Les esters de la choline agissent sur les éléments figurés du sang aussi bien par voie sous-cutanée que par injection intraveineuse. Backmann, Louis G. Edstrom, E. Grahs et G. Hultgren ont exploré l'action de l'acétylcholine sur le nombre des thrombocytes et des leucocytes du sang chez le lapin. Ils ont observé que, par voie sous-cutanée, l'injection répétée de ce corps élevait à la fois le nombre de ces deux éléments.

Par voie intraveineuse, d'autre part, L. Jung et P. Collet ont observé que le taux leucocytaire et la pression artérielle varient dans le même sens après administration d'acétylcholine : l'action hypotensive s'accompagne toujours de leucopénie.

On pouvait supposer que ces modifications étaient sous la dépendance de l'état de la rate. Mais, chez les chiens dératés même depuis trois semaines, l'injection d'acétylcholine détermine les mêmes résultats que chez l'animal normal.

Mentionnons, pour terminer ce chapitre, les récents travaux

de Danielopolu, qui met en évidence une action reglobulisante importante de l'acétylcholine, laquelle pourrait être, pour cet auteur, un des principes antianémiques actifs du foie.

## 2. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU SÉRUM

J. Gautrelet a poursuivi des recherches très importantes sur les effets « antichocs » de l'acétylcholine. Cet auteur, injectant cette substance chez le chien chloralósé, puis, un quart d'heure plus tard, quand la pression a retrouvé son niveau primitif, de la thionine, et, enfin, de la nigrosine, n'observe pas la chute de pression artérielle caractéristique de l'effet de choc de ces complexes à action hémoclasique. Par conséquent, l'injection préalable d'acétylcholine, tout comme celle de peptone, empêche le complexe thionine-nigrosine, introduit par Gautrelet en physiologie comme réactif vaso-moteur, de manifester son action hypotensive habituelle.

D'autre part, Edgar Zunz et Jean La Barre ont montré que l'acétylcholine possède, *in vitro*, un rôle anticoagulant. Ils ont constaté que cette substance empêche la formation de la thrombine, mais n'entrave pas ses effets. Ils ont même précisé que l'action de l'acétylcholine porte sur la transformation du pro-sérozyme en sérozyme.

## 3. — ACTION DE CERTAINS ESTERS DE LA CHOLINE SUR LA COMPOSITION CHIMIQUE DES HUMEURS

L'effet des esters vagomimétiques de la choline sur la composition chimique des humeurs a conduit à des recherches intéressantes, portant sur la réserve alcaline et la cholestérolémie.

J. Gautrelet, D. Bennati, Herzfeld et Vallagnosc, ayant observé, en même temps que l'un de nous, l'apnée consécutive à l'injection d'acétylcholine, ont recherché l'effet produit par cette substance sur la réserve alcaline. Dans une série d'expériences, ils

ont injecté, par la veine, 1/2 mgr. par kgr. d'acétylcholine. Enregistrant la pression carotidienne et la respiration, ils ont opéré leurs prélèvements de sang dans les minutes qui suivaient l'injection.

L'effet sur la réserve alcaline est des plus minimes : elle diminue ou ne varie pas. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par les mêmes auteurs après injection d'aldéhyde formique, dont ils ont montré les énergiques propriétés vagomimétiques, et sont à opposer aux effets de l'adrénaline, qui élève régulièrement la réserve alcaline.

Quant à la cholestérolémie, elle a été étudiée par L. M. Tutkewitch. Cet auteur a observé que, chez le chien, le taux de la cholestérine sanguine est abaissé par l'acétylcholine, tandis que la teneur en lécithine du sérum ne varie pas.

\* \* \*

Nous avons récemment repris, avec la collaboration de M. Marcel Drillhon, l'étude des variations de la composition chimique des humeurs sous l'influence des dérivés de la choline.

Sur un chien d'un poids de 17 kgs, nous avons pratiqué une injection intraveineuse de 0 gr. 17 de méthylacétylcholine, soit 1 gr. par kgr.

Au bout d'une demi-heure, nous avons recueilli le sang par prélèvement direct à l'artère fémorale, et, sur le sérum ou le plasma, nous avons pratiqué les dosages et déterminations suivants :

1° Le  $\Delta$  (abaissement du point de congélation), à l'aide du cryoscope de Lematte.

2° Le pH, selon la technique colorimétrique.

3° La réserve alcaline, d'après la méthode et avec l'appareil de van Slyke.

4° L'hydrémie, ou teneur en eau.

5° L'urée, par la technique au xanthidrol de R. Fosse.

6° Le glucose, par la microméthode de Baudouin et Lewin.

7° Le potassium, par la technique de Kramer et Tisdall, modifiée par Leullier, Velluz et Griffon.

8° Le sodium, par la méthode de E. Kahane.

9° Le calcium, selon la technique manganométrique modifiée par Kahane.

10° Le phosphore, sous les états minéral et organique, par le procédé colorimétrique de Briggs.

11° Le chlore total (méthode Laudat).

12° L'azote total, par la méthode de Kjeldahl et le dosage gazométrique.

13° L'azote protéique, par la même technique.

14° Le cholestérol total, par le procédé colorimétrique de Grigaut.

Voici les résultats de nos recherches :

*Chiffres que nous avons obtenus après injection de méthylacétylcholine*      *Moyenne des chiffres que nous avons obtenus chez des chiens normaux.*

|                    |                        |            |
|--------------------|------------------------|------------|
| Δ :                | 0,61 .....             | 0,60       |
| pH :               | 7,6 .....              | 7,50       |
| Réserve alcaline : | 0,529 .....            | 0,62       |
| Hydrémie :         | <b>754</b> % .....     | <b>776</b> |
| Urée :             | 0 gr. 283... par litre | 0,28       |
| Glucose :          | 0 gr. 685... —         | 0,90       |
| Potassium :        | 0 gr. 190... —         | 195        |
| Sodium :           | 3,55... —              | 3,66       |
| Calcium :          | 0 gr. 084... —         | 96 mgr.    |
| Phosphore total :  | 0 gr. 127... —         | 115 mgr.   |
| — minéral :        | 0,0572... —            | 39,7       |
| — organique :      | 0,070 .....            | 74         |
| Chlore :           | 6 gr. 58... —          | 6,43       |
| Azote total :      | 9 gr. 9 .....          | 6,88       |
| — non protéique :  | 0,170... —             | 0,166      |
| — protéique :      | 8 gr. 73... —          | 6,714      |
| Cholestérol :      | 1 gr. 25... —          | 1,40       |

Nous ne pouvons nous étendre trop longuement ici sur le détail des modifications de la composition chimique du sang que nous avons observées ; nous nous réservons de revenir sur ces faits dans un travail ultérieur.

Notons cependant dès maintenant les plus importantes variations observées :

La réserve alcaline s'est montrée abaissée (passant de 0,62 à 0,529) sous l'influence de la méthylacétylcholine. Ce résultat

est du même ordre, mais plus accusé, que celui qu'ont obtenu G. Gautrelet et ses collaborateurs avec l'acétylcholine.

La glycémie se montre, de même, diminuée, passant de 0 gr. 90 à 0 gr. 685. Cet effet hypoglycémiant de la méthylacétylcholine est intéressant à rapprocher de l'action analogue que nous avons obtenue, avec l'acétylcholine, chez l'homme. Il s'oppose, par contre, à celle de ce même corps chez le lapin.

Enfin, la modification dont la signification générale est sans doute la plus étendue réside dans l'abaissement de l'eau : le chiffre de l'hydrémie passe de 776 à 754 p. 1.000. Il n'est pas impossible de supposer un rapport entre cette concentration, constatée au niveau de la circulation profonde, et la vaso-dilatation périphérique intense simultanée ; celle-ci entraîne vraisemblablement des variations importantes dans la répartition de la masse et de la dilution sanguines. Il y aurait peut-être ainsi une véritable anisergie dans la composition chimique du sang, comme il en existe une dans l'hydraulique circulatoire, sous l'effet de l'injection des esters vagomimétiques de la choline.

Cet abaissement de l'hydrémie va de pair avec une augmentation très significative de l'azote protéique.

### G. — ESTERS DE LA CHOLINE ET HYDROLOGIE EXPÉRIMENTALE

Depuis plus de trois ans, au laboratoire d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutiques de la Faculté de médecine de Paris, nous poursuivons des recherches systématiques sur les propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales.

L'objet de ces expériences est de démontrer, une fois de plus, que les effets de la crénothérapie, hier encore si mystérieux, peuvent être étudiés par les méthodes des sciences biologiques.

L'intérêt immédiat qui s'attache aux résultats que nous allons présenter est donc avant tout théorique : il est exactement de même ordre que celui qu'on accorde universellement aux recherches pures de pharmacodynamie, telles que l'action de l'atropine sur l'œil énucléé de la grenouille ou de la pilocarpine sur le cœur d'escargot, et vouloir le contester équivaudrait à tenir pour nuls les multiples travaux modernes de pharmacodynamie, dont personne ne songe à démentir l'importance.

Dans ces études, les esters de la choline nous ont fréquemment servi, au même titre que d'autres substances agissant d'une façon définie sur le système nerveux végétatif ou les muscles lisses (adrénaline, éphédrine, pilocarpine, chlorure de baryum, etc.). Depuis nos premières recherches, d'autres auteurs ont, d'ailleurs, manié l'acétylcholine en hydrologie expérimentale. Nous citerons notamment les intéressantes études de Marck Athias.

On trouvera l'ensemble de cette question exposé avec plus de détail, du point de vue de l'hydrologie expérimentale, dans un autre recueil de recherches (1).

Qu'il nous suffise ici de rappeler quelques points essentiels de l'action respective, simultanée ou successive, de quelques esters de la choline et de certaines eaux minérales. Nos recherches ont

(1) MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : *Hydrologie expérimentale*. Paris, Masson, édit., 1933.

été poursuivies, d'une part, sur des muscles lisses isolés, d'autre part, sur le système cardio-vasculaire de l'animal entier.

### 1°. — ÉTUDES SUR LES MUSCLES LISSES

Nous avons successivement exploré les effets respectifs de l'acétylcholine et de différentes eaux minérales sur l'intestin, la vésicule biliaire et la bronche isolés.

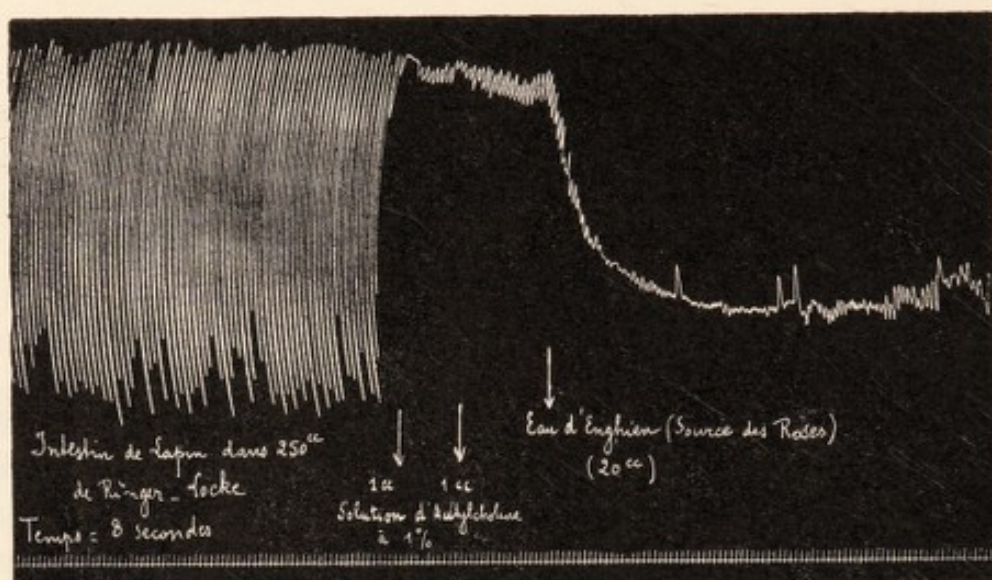
#### 1. — RECHERCHES SUR L'INTESTIN ISOLÉ

A une préparation d'anse intestinale de lapin, maintenue à 38° dans une solution de Ringer-Locke et montée dans un myographe de Gautrelet, nous ajoutons une quantité déterminée d'acétylcholine : 2 cmc. d'une solution à 1 % dans 250 cmc. de Ringer-Locke. Aussitôt, il se produit une élévation considérable du tonus de l'intestin isolé. Mais l'adjonction consécutive de 20 cmc. d'eau d'Enghien arrive très facilement à vaincre cette contracture (v. *tracé n° 68*). On peut ainsi démontrer expérimentalement qu'une eau minérale est susceptible de faire disparaître la contracture acétylcholinique de l'intestin, même lorsqu'une très forte quantité de cet excitant du parasympathique est employée et qu'une dose relativement faible d'eau minérale est utilisée. Cet antagonisme est entièrement réversible.

Avec une autre eau sulfureuse, celle de Challes, les doses employées sont très faibles : le spasme d'une anse intestinale provoqué par 5 mgr. d'acétylcholine est immédiatement vaincu par l'addition de 10 cmc. d'eau de Challes (v. *tracé n° 69*). Dans ces conditions, l'adjonction de l'eau minérale détermine une chute profonde du tonus, en même temps que réapparaissent les contractions pendulaires qui avaient disparu lors de la contracture acétylcholinique.

Dans une autre expérience, l'administration de 0 gr. 02 d'acétyl-

choline détermine un spasme intestinal qui est brutalement relâché par l'adjonction de 30 cmc. d'eau sulfureuse. L'antagonisme, ici, est tel que l'adjonction successive de quatre fois 0 gr. 01 d'acétylcholine n'arrive pas à déterminer à nouveau la contracture de l'anse isolée (v. tracé n° 70).



TRACÉ 68. — Intestin isolé (Lapin) dans 250 cmc. de solution de Ringer-Locke.

- 1° Action de l'acétylcholine (0 gr. 02).
- 2° Eau d'Enghien (20 cmc.).

## 2. — RECHERCHES SUR LA VÉSICULE BILIAIRE ISOLÉE

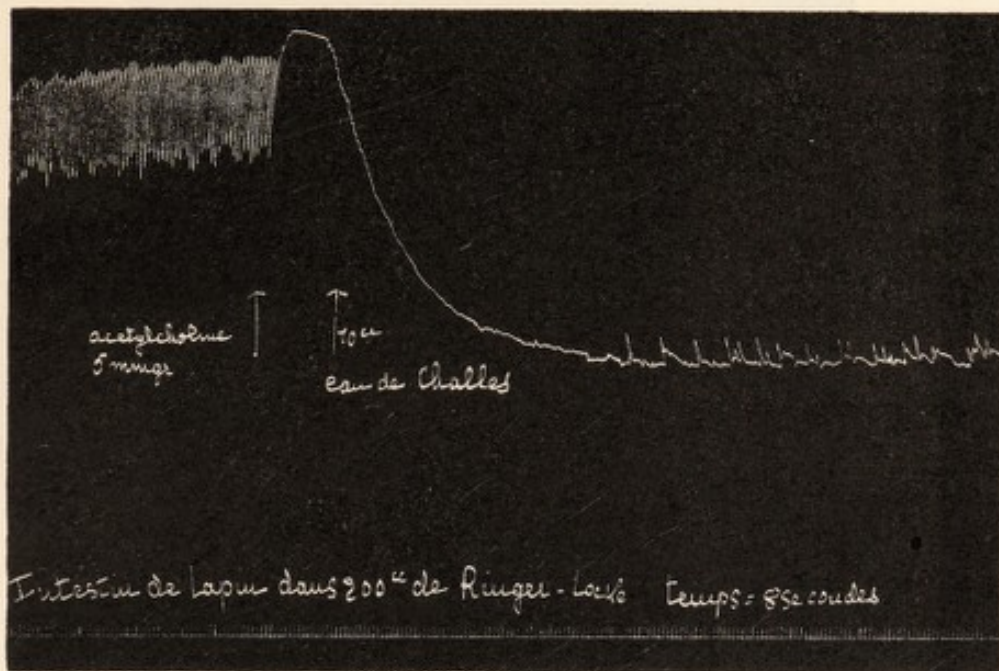
Avec la collaboration de M. Albert Marcotte, nous avons mis au point une technique d'étude de la vésicule biliaire isolée. Grâce à cette méthode, nous avons pu observer facilement les contractions rythmiques du cholécyste et sa contracture en masse sous l'influence de divers agents pharmacodynamiques.

Comme nous l'avons rappelé plus haut, l'acétylcholine détermine une contraction intense de la vésicule biliaire. Or, certaines sources minérales sulfureuses peuvent relâcher ce spasme.

Nous avons constaté que l'administration de 4 mgr. d'acétylcholine dans les 225 cmc. de Ringer-Locke où baigne le cholécyste,

détermine une élévation de sa tension ; mais ses mouvements rythmiques persistent. Or, ce spasme vésiculaire cède immédiatement à l'adjonction d'une très faible dose d'eau de Challes (deux fois 5 cmc.).

Là encore, l'eau minérale agit comme un agent pharmacodynamique, mais seulement à certaines doses, les premiers 5 cmc. ayant été insuffisants. L'eau sulfureuse, d'autre part, n'entraîne



*TRACÉ 69.* — Intestin isolé (Lapin) dans 200 cmc. 5 de solution de Ringer-Locke.

- 1° Action de l'acétylcholine (0 gr. 005).
- 2° Eau de Challes (10 cmc.).

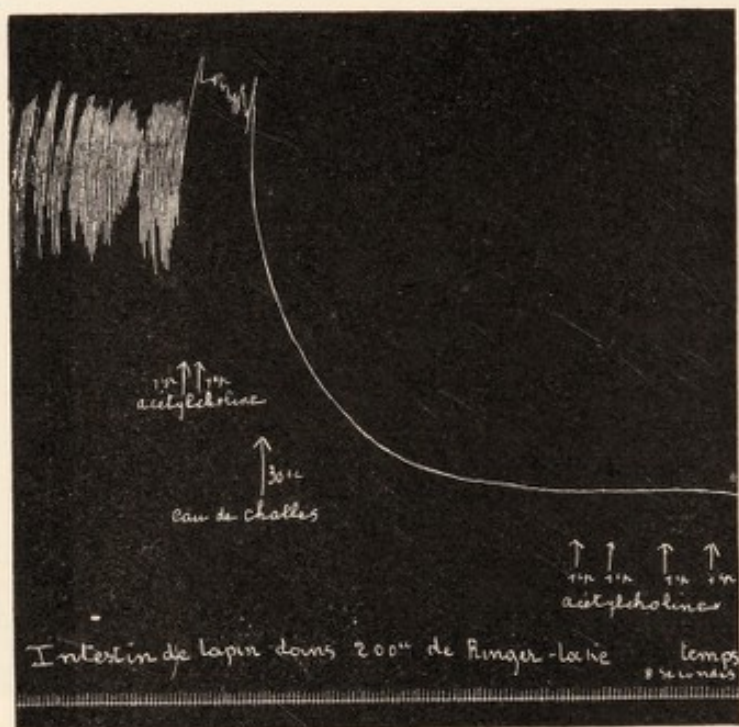
pas la mort de l'organe, qui reste capable de répondre, par la réapparition de ses contractions rythmiques, à de nouvelles doses d'acétylcholine.

### 3. — RECHERCHES SUR LA BRANCHE ISOLÉE

En perfectionnant la technique de Macht et Ting, nous avons pu explorer l'action des poisons du système nerveux végétatif sur le muscle bronchique isolé du porc.

Or, dans ce domaine de l'hydrologie expérimentale, l'acétylcholine nous a permis de faire une constatation très curieuse :

Parmi les différentes sources minérales étudiées, trois d'entre elles ont la propriété de relâcher facilement la bronche isolée contracturée par l'acétylcholine. Or, ces trois eaux sont celles du Mont-Dore (v. *tracé n° 71*), de La Bourboule (v. *tracé n° 72*) et



TRACÉ 70. — Intestin isolé (Lapin) dans 200 cmc. de solution de Ringer-Locke.

1° Action de l'acétylcholine (0 gr. 02).

2° Eau de Challes (30 cmc.).

3° Adjonction successive de quatre fois 0 gr. 01 d'acétylcholine.

de Saint-Honoré (v. *tracé n° 73*), qui, précisément, sont utilisées en thérapeutique dans les spasmes bronchiques.

Par contre, fait curieux, certaines sources sulfureuses, comme l'eau de Challes (v. *tracé n° 74*), qui entraîne si facilement le relâchement de l'intestin ou de la vésicule biliaire contracturés par l'acétylcholine, ne relâchent pas la fibre lisse bronchique en état de spasme acétylcholinique. Enfin, la source de Vichy Grande-Grille

(v. *tracé n° 75*) ne provoque aucun relâchement du muscle bronchique contracté par l'acétylcholine.

Telles sont les principales recherches que nous avons poursuivies concernant l'antagonisme des eaux minérales et de l'acétylcholine sur certains muscles lisses.

## 2°. — ÉTUDES SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

A côté des expériences précédentes, sur des organes isolés, celles que nous rapportons maintenant ont été effectuées sur l'animal entier, avec la collaboration de M. Roger Boucomont.

Nous injectons, par voie sous-cutanée, 1 cmc. d'une solution à 10 % de méthylacétylcholine chez un chien de 20 kgs : immédiatement, il se produit une chute tensionnelle extrêmement intense et prolongée. Puis, nous administrons par voie intraveineuse 4 cmc. par kgr. d'une source sulfureuse des Alpes (eau de Challes), et aussitôt nous constatons une élévation relative importante de la pression artérielle, avec bradycardie intense. Nous avons reproduit quatre fois cette expérience, et, sur tous nos tracés, on observe cette hypertension paroxystique déclenchée par l'eau sulfureuse chez un chien à pression artérielle primitivement abaissée par la méthylacétylcholine.

A la vérité, cette phase hypertensive est régulièrement précédée d'un léger abaissement de la pression artérielle, avec bradycardie et arythmie. Si cette chute tensionnelle initiale n'est pas plus accentuée, c'est vraisemblablement parce que l'animal se trouve dans un état d'hypotension déjà considérable.

Enfin, chez l'animal qui a déjà reçu de la méthylacétylcholine, nous administrons de l'yohimbine, puis nous injectons de nouveau l'eau sulfureuse, et nous constatons que l'effet hypertenseur de cette source minérale est nettement atténué.

Ces expériences sont intéressantes du fait que l'eau sulfureuse employée détermine, chez l'animal normal, une excitation vagale intense, avec chute de pression artérielle, empêchée par l'atropine.

TRACÉ 71. — *Bronche de porc isolée.*

- 1° Action de 20 cgr. de *silicate de soude* (en solution ramenée au pH 7,7 par quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué) : contraction suivie d'un relâchement prolongé.
- 2° Contraction du muscle bronchique par 2 cgr. d'*acétylcholine*.
- 3° Par un procédé de siphon on évacue le liquide de Locke acétylcholiné qui entoure le muscle bronchique et on le remplace par de l'*eau du Mont-Dore* (Source César) isotonisée à la température de 38° : relâchement très marqué.
- 4° Nouvelle contraction par l'*acétylcholine*.
- 5° Par le même procédé du siphon on place une solution de Locke nouvelle : relâchement très faible.
- 6° Action de relâchement très marquée par 2 mgr. d'alcaloïdes totaux de la *belladone*.

TRACÉ 72. — *Action de l'arsenic, de la radio-activité et de l'eau de La Bourboule sur le muscle bronchique isolé du porc.*

- 1° Action de 2 mgr. d'*arséniat de soude* : contraction très faible.
- 2° Action de 1 mgr. de *mésorium* : relâchement très léger.
- 3° Contraction du muscle bronchique par l'*acétylcholine*.
- 4° Remplacement par un procédé de siphon du liquide de Locke par de l'*eau de La Bourboule* (source Choussy), sensiblement isotonique : relâchement.
- 5° Vérification du bon état du muscle. Action de 1 mgr. d'alcaloïdes totaux de la *belladone*.

TRACÉ 73. — *Action de l'eau de Saint-Honoré sur le muscle bronchique isolé de porc.*

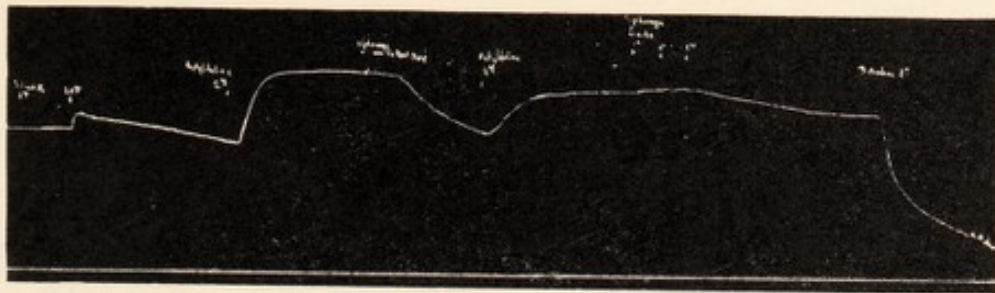
- 1° *Bronche non contractée*. 200 cmc. d'eau de Saint-Honoré (isotonisée), à la température de 38° : contraction suivie d'un faible relâchement.
- 2° *Bronche contractée par 1 cgr. d'acétylcholine*. On remplace par un procédé de siphon le liquide de Locke par de l'eau de Saint-Honoré isotonisée : relâchement.

TRACÉ 74. — *Action de l'eau de Challes sur la bronche de porc isolée.*

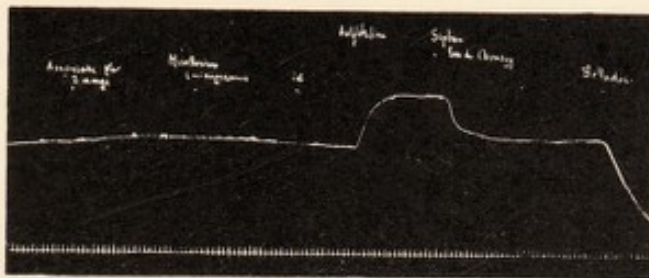
- 1° Muscle bronchique dans 200 cmc. de Locke. On ajoute 200 cmc. d'*eau de Challes* isotonisée et à 38° : relâchement.
- 2° Contraction par 2 cgr. d'*acétylcholine*.
- 3° On remplace par un procédé de siphon la solution de Locke par de l'*eau de Challes* isotonisée.

TRACÉ 75. — *Action de l'eau de Vichy sur la bronche de porc isolée.*

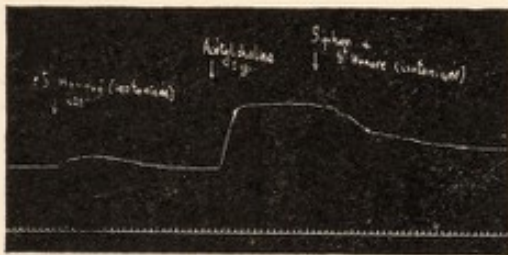
- 1° *Muscle bronchique non contracté*. Action de 200 cmc. d'eau de la source *Grande-Grille* (isotonisée) à 38° : contraction faible.
- 2° Contraction forte du muscle par 2 cgr. d'*acétylcholine*.
- 3° On remplace, autour du *muscle contracté*, la solution acétylcholinée, par de l'eau de la source *Grande-Grille* isotonisée (remplacement par siphon) : aucun relâchement.



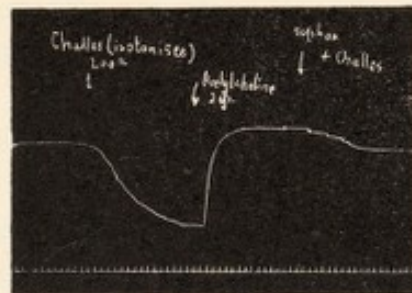
TRACÉ 71



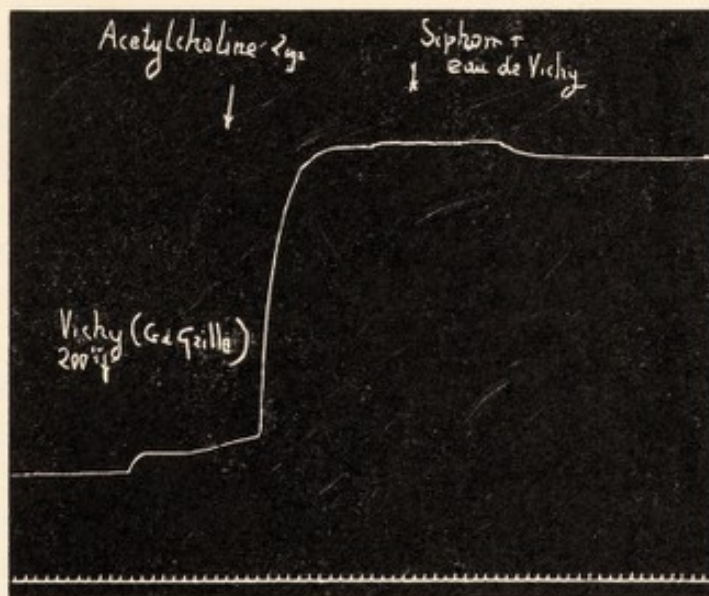
TRACÉ 72



TRACÉ 73



TRACÉ 74



TRACÉ 75

## H. — SUBSTANCES SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES DES ESTERS VAGOTROPES DE LA CHOLINE

Dale a émis l'hypothèse que l'action de la choline et de ses éthers comprend deux éléments différents : un « effet muscarine » (stimulation des terminaisons parasympathiques, action analogue à celle de la physostigmine) et un « effet nicotine » (stimulation, puis paralysie des ganglions nerveux ; action curarisante sur le muscle strié).

En réalité, l'action pharmacodynamique de l'acétylcholine est plus complexe et s'éclaire des effets de quelques substances synergiques ou antagonistes.

### 1°. — SUBSTANCES SYNERGIQUES DES ESTERS VAGOMIMÉTIQUES DE LA CHOLINE

Dans le laboratoire de Backmann, Hakan Rydin a observé que *l'éther et le chloroforme* peuvent augmenter l'action d'une dose modérée d'acétylcholine sur le cœur et l'intestin.

Carl Olof Lindblom a noté que la *cocaïne* renforce l'effet de cette dernière substance sur le cœur.

Pareillement, *l'hydrate de chloral* et la *chloralamide* ont le pouvoir de rendre l'intestin des mammifères plus sensible à l'action de l'acétylcholine (Hakan Rydin).

Nous reviendrons plus loin sur les effets de l'ésérine, de l'yohimbine et de l'ergotamine.

2°. — SUBSTANCES ANTAGONISTES  
DES ESTERS VAGOMIMÉTIQUES DE LA CHOLINE

Nous avons déjà exposé à différentes reprises que *l'adrénaline*, (v. p. 76), *l'atropine* (v. p. 68 et 69), la *scopolamine* et les alcaloïdes de ces groupes constituaient des antagonistes de l'acétylcholine et de son action vaso-dilatatrice, alors que, comme on le sait, la vaso-dilatation par les nitrites n'est pas empêchée par l'atropine.

Nous ne revenons pas sur les intéressantes expériences que Hazard, Mercier et Raymond-Hamet viennent de publier récemment sur cet antagonisme entre l'atropine et l'acétylcholine, et dont nous avons rapporté, dans un autre chapitre, les points principaux.

*L'hydrastinine* supprime l'effet de l'acétylcholine sur l'intestin, l'utérus et le cœur (Harald Lundberg), car cette substance a une action inhibitrice sur les excitants vagotropes. Cet effet de l'hydrastinine est complètement réversible.

De même, la *nicotine* détermine une paralysie ou une parésie des organes terminaux moteurs parasymphatiques par l'excitation desquels l'acétylcholine exerce son action motrice (Hakan Rydin).

L'acétylcholine transforme la *lobéline* en un excitant stimulateur du cœur (Bo Cleason).

La *colchicine*, à certaines doses, supprime l'action de l'acétylcholine sur le cœur, l'intestin et l'utérus, de même, d'ailleurs, que celle des autres excitants du parasymphatique (Tore Jacobson).

A. P. Cook a observé l'antagonisme de l'acétylcholine et du *bleu de méthylène*.

Erick Bergstrom a signalé les effets, par rapport à l'acétylcholine, de la *coumarine* et de l'*acide agaricinique*.

Enfin, Nils Hollander a constaté que la *jalapine*, la *gomme-gutte* et l'*extrait de colocynthidis* diminuent l'action de l'acétylcholine à la manière de la colchicine.

3°. — MÉCANISME D'ACTION  
DES SUBSTANCES SYNERGIQUES ET ANTAGONISTES  
DES ESTERS VAGOMIMÉTIQUES DE LA CHOLINE

D'après l'énumération qui précède, on voit que c'est presque exclusivement à propos de l'acétylcholine qu'on a étudié les substances antagonistes ou synergiques des esters vagotropes de la choline.

A la vérité, dès ses premières recherches, Reid Hunt avait montré que, vis-à-vis de l'atropine par exemple, les différents esters de la choline ne se montraient pas parfaitement égaux. C'est là un chapitre de pharmacologie chimique très intéressant, mais qui sort du cadre de ce livre.

Nous voulons rappeler simplement ici que le mécanisme par lequel différentes substances s'opposent à l'action des esters de la choline ou la favorisent est assez varié.

1. — MÉCANISME D'ACTION DES SUBSTANCES SYNERGIQUES

Les substances synergiques des esters vagotropes de la choline peuvent agir de plusieurs façons différentes :

- 1° En paralysant les terminaisons sympathiques, antagonistes des fibres vagues ;
- 2° En empêchant l'hydrolyse de l'ester cholinique ;
- 3° En s'opposant aux réactions physiologiques déterminées par l'introduction des esters de la choline dans l'organisme ;
- 4° Enfin, en sensibilisant les terminaisons vagues ou en augmentant l'excitabilité du pneumogastrique.

1° Le premier type est sans doute représenté par les effets de l'*ergotamine* qui, pour Rothlin, favoriserait les effets de l'acétylcholine. Le principe actif de l'ergot agit probablement en paralysant les terminaisons sympathiques antagonistes des fibres vagues.

2° Un exemple très curieux de synergie, dû à l'empêchement de l'hydrolyse des esters choliniques, est donné par les effets de l'*ésérine*. Ce sont les expériences de Loewy et Navratil, celles de Galehr et Plattner, et enfin celles toutes récentes de Viale, de Martini, de Toscano qui ont montré l'importance de ce fait.

D'après ces auteurs, si l'on ajoute de l'acétylcholine à du sang de chien, ses propriétés vagues disparaissent rapidement. Par contre, en présence d'*ésérine*, cette disparition se fait beaucoup moins rapidement et, pour des doses suffisantes d'*ésérine*, semble même entravée. Ce que l'on peut ainsi mettre en évidence *in vitro* a été encore vérifié *in vivo* : Viale, Martini et Toscano ont montré que, chez l'animal qui a reçu des doses suffisantes d'*ésérine*, l'acétylcholine détermine des effets cardio-vasculaires plus puissants et plus prolongés.

3° Le troisième mode d'action des substances synergiques de l'acétylcholine est représenté par l'action de l'*yohimbine*. On sait qu'en 1930, Raymond-Hamet avait signalé que l'hypertension produite par l'acétylcholine chez le chien atropinisé est inversée par l'*yohimbine* ; mais c'est Loeper et Lemaire qui ont bien montré la prolongation par ce dernier corps de l'action hypotensive de l'acétylcholine. Nous avons signalé, en collaboration avec Loeper et Lemaire, que le même fait pouvait être mis en évidence pour la méthylacétylcholine. *Fait capital, chez le chien yohimbinisé, l'acétylcholine ne dilate plus l'artère rétinienne.*

4° Enfin, une sensibilisation des terminaisons du vague ou une augmentation de l'excitabilité de celui-ci peut sans doute être invoquée en ce qui concerne l'effet synergique de la *cocaïne* et celui de la *vagotonine* (Santenoise, L. Merklen et Vidacovitch) vis-à-vis de l'acétylcholine.

## 2. — MÉCANISME D'ACTION DES SUBSTANCES ANTAGONISTES

C'est surtout par un effet direct sur les terminaisons parasympathiques qu'agissent la plupart des substances antagonistes de l'acétylcholine. A ce mécanisme il convient de rapporter

l'action de l'*atropine*. C'est sans doute également à cette propriété qu'il faut attribuer l'influence de la *spartéine* : comme l'ont montré Fernand Mercier et Raymond-Hamet, l'action cardio-inhibitrice de l'acétylcholine est très diminuée par la spartéine, tandis que l'effet hypotenseur de cette substance persiste.

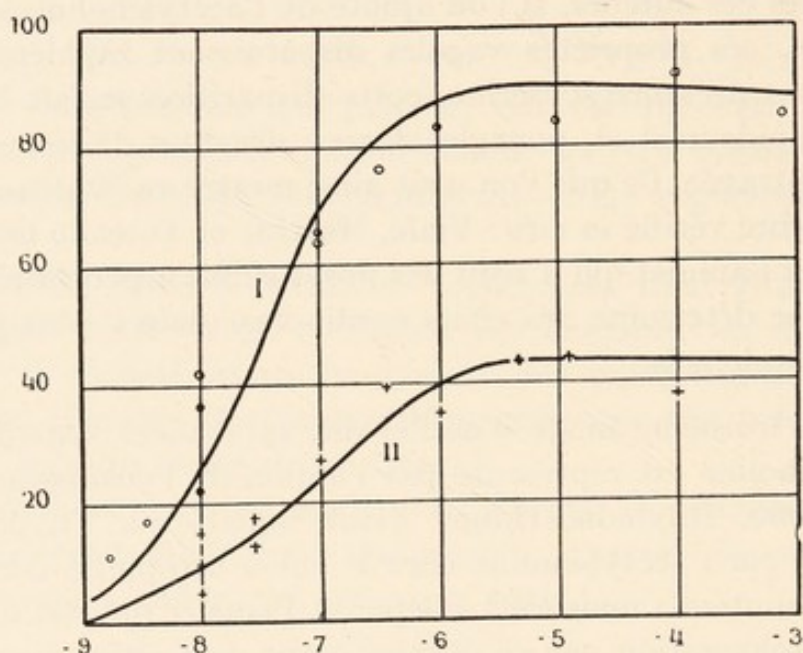


Fig. 76. — Influence de la réaction ionique du milieu sur l'effet de l'acétylcholine.

Ordonnées : (y) = réduction de la force de contraction du ventricule, exprimée en pourcentage de la contraction normale.

Abscisses : (x) = logarithme de ++ la concentration moléculaire de l'acétylcholine.

Courbe I : tampon de phosphate pH = 7,5.

$$\text{formule K. } x = \frac{y}{90-y} \quad (\text{K} = 40.000.000).$$

Courbe II : tampon de borate pH = 9,0.

$$\text{formule K. } x = \frac{y}{42-y} \quad (\text{K} = 20.000.000).$$

\* \* \*

Dans ces phénomènes de synergie et d'antagonisme, nous n'avons pas mentionné l'influence de l'équilibre minéral ou de la réaction ionique du milieu. Ce sont là pourtant des données extrêmement importantes. W. R. Witanowski a constaté que la réduction

du sodium dans le liquide de perfusion atténue légèrement l'action de l'acétylcholine sur le cœur de grenouille. A. J. Clark a observé la diminution de l'effet de l'acétylcholine par un excès de calcium ou de potassium. O. Voss a poursuivi sur des faits analogues une étude extrêmement complète.

Jean-Louis Wodon a noté que l'ion magnésium supprime ou prévient la contracture de l'utérus déterminée par l'acétylcholine. Il a fait la même constatation en ce qui concerne le muscle intestinal isolé.

Non moins intéressantes sont les recherches de A. J. Clark et celles d'Andrus, qui ont bien montré que l'action de l'acétylcholine est très nettement diminuée par l'alcalose (v. *fig. 76*).

---

## I. — MÉCANISME GÉNÉRAL DE L'ACTION DES ESTERS CHOLINIQUES ÉTUDIÉS

Nous étudierons successivement ici deux questions très importantes, à savoir le mode de destruction des dérivés de la choline dans l'organisme et le rôle hormonal de la choline et de ses esters.

### 1°. — SUR LA DESTRUCTION DES ESTERS CHOLINIQUES DANS L'ORGANISME

S'il est un dogme admis actuellement par la majorité des pharmacologues, c'est bien celui de la rapide destruction dans l'organisme des esters de la choline.

A la vérité, les démonstrations qu'on a apportées à l'appui de cette opinion ont été uniquement fournies pour l'un d'entre eux seulement : l'acétylcholine.

Il est de fait que le contraste entre la violence des effets de ce corps, lorsqu'on l'administre aux plus petites doses par la voie intraveineuse chez l'animal, et la courte durée apparente de son action, si l'on se contente d'examiner le tracé artériel, devait conduire à entreprendre des recherches dans ce sens.

Dès le début de nos travaux sur l'emploi clinique de l'acétylcholine, on n'a pas manqué de remarquer que, si l'homme pouvait supporter des quantités considérables d'acétylcholine, c'était vraisemblablement en raison d'une modification rapide des propriétés de ce corps dès qu'on l'introduit dans l'organisme.

En 1929, Sylvio Rebello et J. Toscano Rico en ont fait la remarque.

\* \* \*

Nous allons, dans ce chapitre, exposer objectivement les arguments de valeur qu'on a apportés en faveur de la destruction

rapide de l'acétylcholine après son absorption. Puis nous présenterons des objections qui n'ont point manqué d'être faites à ces arguments. Enfin, nous rapporterons quelques expériences dont les résultats s'accordent mal avec l'hypothèse de cette modification rapide de certains esters de la choline dans l'organisme.

Déjà, Reid Hunt avait exprimé l'hypothèse d'une hydrolyse de l'acétylcholine immédiatement consécutive à son introduction dans l'organisme. Mais c'est Lœwy et Navratil qui, en 1926, ont montré que les extraits de tissus de grenouille, en particulier le cœur, semblaient faire disparaître rapidement cette substance.

Ces remarques ont, tout de suite, frappé A. J. Clark, qui avait décrit une relation mathématique entre la concentration et l'action de l'acétylcholine sur le cœur isolé et l'intestin de la grenouille. Reprenant ces expériences, le pharmacologue d'Edimbourg en a conclu que la destruction de cet ester par le cœur de cet animal ressemble à une action fermentaire.

Mais ce sont surtout les recherches de Plattner et de ses élèves qui ont exploré la désintégration de l'acétylcholine sous différentes influences. Cet auteur, avec la collaboration de Galehr, de Kodera, de Bauer, de Hintner, a publié que le sérum de différents animaux, les globules rouges, les extraits de toute une série d'organes détruisent rapidement ce corps. Un tel phénomène, d'après ces auteurs, doit être de *nature fermentaire*, car il est supprimé par le chauffage à 56°, pendant un temps prolongé, du sérum ou des organes étudiés. De plus, la quinine, l'atoxyl et l'ésérine sont capables d'empêcher la destruction de l'acétylcholine par les extraits d'organes ou les humeurs.

Ces expériences ont été confirmées par Engelhart et Lœwy. Pour ces auteurs, la physostygmine empêche la désintégration de l'acétylcholine par le sang total, le sérum, le plasma, les globules rouges et les plaquettes, même à la concentration de 1 p. 40 millions. A la vérité, ces expérimentateurs ne semblent pas très fixés sur le mécanisme de destruction de l'acétylcholine. Ils paraissent troublés par le fait que le charbon de bois possède la même action apparemment destructive que le sérum : aussi Kodera, remarquant que la désintégration de l'acétylcholine croît logarithmi-

quement avec le nombre des globules rouges et que, le nombre de ceux-ci restant constant, un changement dans leurs dimensions (sous l'influence d'une hypo ou d'une hypertonie) entraîne des variations parallèles dans la destruction de l'acétylcholine, semble admettre à l'origine de ce phénomène un processus catalytique, en réalité bien imprécis.

Enfin, Sylvio Rebello et J. Toscano-Rico ont vérifié, à leur tour, que l'adjonction de sang défibriné à des solutions d'acétylcholine diminuait rapidement l'action de cet ester sur le cœur isolé de la grenouille ou de la tortue.

Ces expériences ne sont pas sans soulever quelques objections.

Nous avons souligné, dès le début de ce travail, la fragilité de l'acétylcholine en solution aqueuse. Dès lors, il semblerait très facile d'admettre l'*hydrolyse spontanée* des esters de la choline dans les liquides de l'organisme. Cette opinion semble, au premier abord, renforcée par ce fait que l'ester nitrique et l'éther éthylique de la choline, qui sont moins hydrolysables que l'acétylcholine, ont sur l'animal une action moins puissante, mais plus durable.

Or, précisément, Renshaw et Bacon ont démontré la fragilité de cette hypothèse. Ils ont étudié l'hydrolyse à 37° et à pH 7,8 du bromure d'acétoxyéthyl-diméthylsulfonium, de l'acétylcholine, de l'acétylformocholine, de la chloracétylcholine et de la nitrosocholine. D'autre part, ils ont expérimenté sur l'animal, et ils ont enregistré la durée des effets « muscarine » et des effets « nicotine » obtenus avec ces substances. Or, ils n'ont trouvé aucun parallélisme entre le coefficient d'hydrolyse et la durée de l'action physiologique.

Dans un domaine un peu différent mais voisin, on peut signaler les expériences récentes de P. Govaerts, P. Cambier et Fr. van Dooren. Ces auteurs ont constaté que, chez l'homme, il existe des sujets résistants et d'autres, au contraire, sensibles à l'acétylcholine introduite par voie veineuse. Les premiers supporteraient une injection lente dans le sang de doses considérables d'acétylcholine (jusqu'à 0 gr. 50); les seconds, par contre, présenteraient une hypotension artérielle très marquée pour des doses minimales. Or, Govaerts et ses collaborateurs ont recherché si le

sang des individus résistants ne se montrerait pas capables d'hydrolyser plus rapidement de plus grandes quantités d'acétylcholine que celui des sujets sensibles. Leurs expériences ont montré que la vitesse de destruction était environ la même chez les individus sensibles et chez les autres. *La différence d'action ne peut donc nullement être attribuée à une rapidité variable de l'hydrolyse.*

Puisqu'on ne peut pas admettre un rapport entre les effets physiologiques et la rapidité de l'hydrolyse spontanée, c'est donc que celle-ci serait sous la dépendance d'une *estérase*, suivant l'une des hypothèse de Plattner et de ses collaborateurs. Or, Viale et Sontini, qui ont récemment repris la question, nient formellement l'existence dans le sang d'une estérase capable de saponifier l'acétylcholine.

D'ailleurs, est-il sûr que la disparition des effets physiologiques de l'acétylcholine dans l'organisme soit due à la rupture de la liaison éther-sel ? Ne peut-elle pas être attribuable également à l'attaque du noyau cholinique lui-même ? Il y a longtemps que Reid Hunt a observé que, onze minutes après l'injection intraveineuse d'une certaine dose de choline (non acétylée), celle-ci semblait avoir disparu du sang et que la choline circulante ne dépassait plus le taux normal. Tout récemment, I. H. Page et E. Schmidt trouvent que le sérum et, plus encore, les extraits de foie, détruisent la choline (base). Pour ces auteurs, la poudre de foie desséchée ou l'extrait hépatique (même chauffés) possèdent encore la propriété de faire disparaître la choline.

Il y aurait donc une cause d'erreur dans toutes les expériences qui ont cherché à apprécier l'hydrolyse des esters de la choline, erreur qui serait représentée par la destruction de la choline elle-même.

\* \* \*

On voit, en somme, que les expériences qui tendent à démontrer la destruction rapide des esters de la choline dans l'organisme, et dont nous ne songeons pas un seul instant à discuter l'exactitude matérielle, restent très difficiles à interpréter.

Or nous allons rapporter quelques recherches personnelles prouvant, d'autre part, d'une façon péremptoire, l'action prolongée des esters de la choline, lorsqu'on les introduit dans l'organisme.

1° Voici d'abord une expérience, facile à reproduire sur le lapin :

Nous avons injecté, chez cet animal, la dose énorme de 0 gr. 10 par kgr., par voie sous-cutanée (v. *tracé n° 77*).

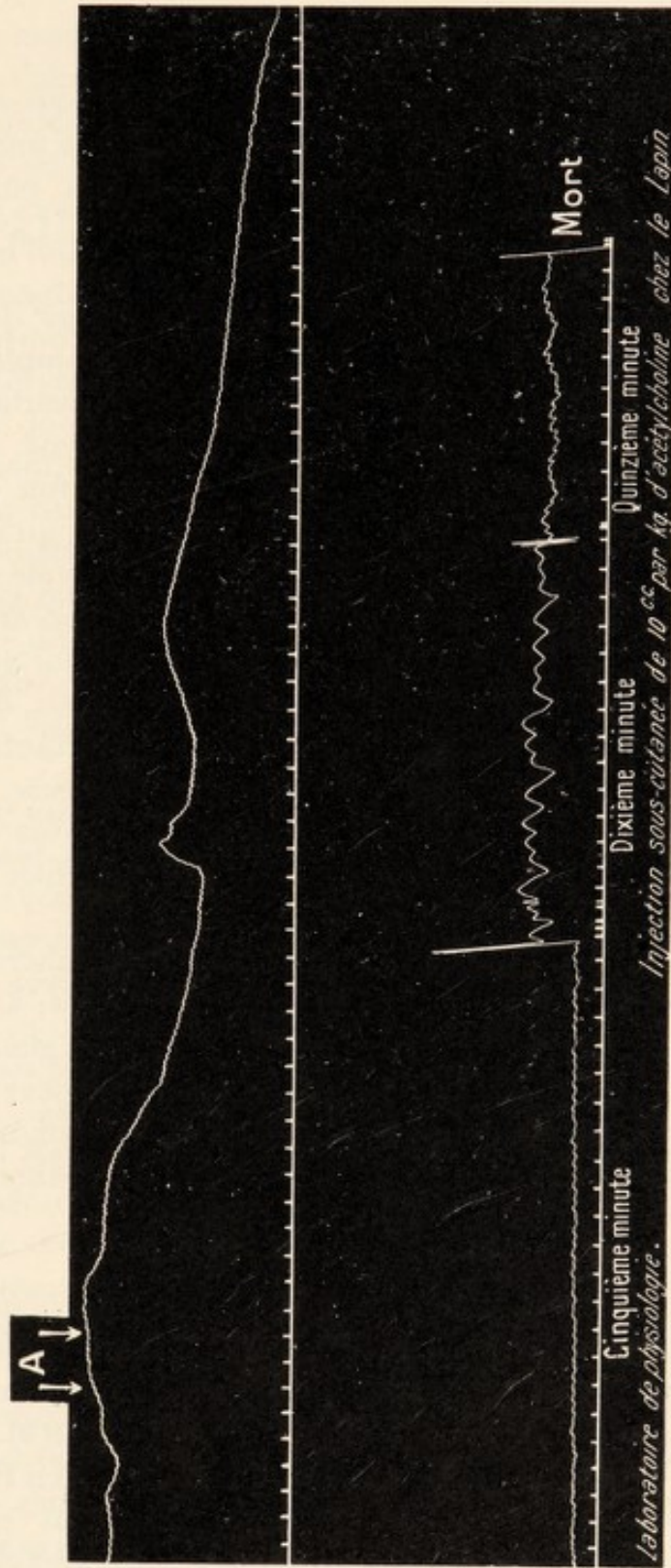
Très rapidement après l'injection, on observe une chute profonde de la pression artérielle, uniquement par vaso-dilatation artériolaire périphérique : cette dernière s'observe, en effet, avec les plus faibles doses.

Puis, à mesure que l'hypoderme résorbe le poison, l'effet vagomimétique se précise par l'apparition d'une légère bradycardie (troisième minute).

A la dixième minute, l'action excitante sur le parasymphatique est intense : *bradycardie*, accompagnée, sur le tracé, par *d'énormes dénivellations systo-diastoliques* de la pression artérielle ; *myosis très accentué* ; *salivation profuse*. En même temps, *l'effet capillaro-constricteur* se manifeste par une pâleur extrême des muqueuses.

A la quinzième minute, le cœur bat plus vite, mais la force de ses pulsations diminue et, à la vingtième minute, il s'arrête en diastole.

Nous soulignons une fois encore que, dans cette expérience, nous avons injecté par voie sous-cutanée une dose considérable d'acétylcholine ; mais, si l'on se reporte aux expériences de Rebello et Rico, à celles de Plattner et de ses collaborateurs, on constate que la masse sanguine du lapin, et, plus encore, l'ensemble de ses tissus, seraient largement capables de détruire une pareille quantité de cet ester, non seulement avec la plus grande facilité, mais dans un temps bien inférieur à quinze minutes. Or, au bout de ce laps de temps, non seulement l'effet de l'éther-sel de la choline n'a pas disparu, mais notre lapin est mort, le cœur arrêté en diastole, après avoir présenté un myosis intense, de la bradycardie et une forte sécrétion salivaire, tous ces phénomènes révélant l'excitation du parasymphatique.



TRACÉ 77. — Lapin. Pression carotidienne.  
 En A, injection sous-cutanée de 0 gr. par kgr. d'acétylcholine.

2° Voici une autre expérience :

Nous injectons, chez l'homme, par la voie sous-cutanée, 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 d'acétylcholine, et nous observons une dilatation de l'artère rétinienne, qui commence vers la cinquième minute et dure ensuite un quart d'heure environ. Là encore, l'effet pharmacodynamique n'est pas douteux.

Comment se fait-il alors que les quelque 50 kgs de tissus du sujet en expérience n'aient pas suffi à détruire complètement les 0 gr. 20 d'acétylcholine administrés par voie sous-cutanée ?

Tout récemment, Danielopolu semble avoir confirmé, *in vivo*, les expériences de Page et Schmidt, sur le rôle du foie dans la destruction de l'acétylcholine ; il a observé, en effet, qu'il fallait des doses considérables de cet ester, injectées par voie portale, pour déterminer la chute caractéristique de la pression artérielle. Mais cet auteur a remarqué, avec justesse, que ces fortes quantités d'acétylcholine, administrées par la veine porte, déterminaient une chute de pression, certes moins importante, mais beaucoup plus durable que leur injection intraveineuse.

C'est un phénomène du même ordre que nous avons observé après l'introduction de la drogue sous la peau du chien.

3° Lorsque, chez un chien porteur d'une fistule pancréatique, on injecte encore l'acétylcholine par voie sous-cutanée, à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 04 par kgr., on obtient une sécrétion glandulaire dont la durée *dépasse facilement vingt minutes*. Les mêmes résultats ont été obtenus chez l'homme par Félix Turyn, qui a vérifié par le tubage duodénal l'écoulement prolongé de suc pancréatique après l'introduction d'acétylcholine sous la peau.

4° Plus démonstratives encore sont les expériences poursuivies dans trois pays par quatre auteurs différents, concernant les effets de l'acétylcholine *sur la sécrétion gastrique* de l'homme. Nous reviendrons longuement sur cette question (voir p. 219).

Nous-mêmes, dès 1929, puis Allodi, en Italie, Turyn, en Pologne, enfin, tout récemment, Faroy et Deron, avons tous constaté qu'après injection sous-cutanée de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'acétylcholine chez l'homme, on observe une production d'acide chlorhydrique

par la muqueuse gastrique qui dure généralement plus d'une heure. Comment concilier la constatation d'un phénomène de si longue durée avec l'hypothèse d'une action fugace de l'acétylcholine ou sa destruction rapide dans l'organisme ?

Pour ces actions glandulaires, on peut encore émettre l'hypothèse, d'ailleurs difficilement soutenable, que la sécrétion a continué longtemps après l'excitation de la glande. Mais une pareille explication ne peut être formulée en ce qui concerne les effets de l'acétylcholine sur le calibre des vaisseaux, le rythme cardiaque, le diamètre de la pupille, etc.

Doit-on admettre que l'acétylcholine provoque la mise en jeu d'un mécanisme interposé entre l'administration de ce corps et la production des effets physiologiques observés ? Il serait bien étrange que la substance naissant dans l'organisme sous l'influence de l'acétylcholine soit précisément artériolo-dilatatrice, myotique, excito-sécrétoire, etc., etc., en un mot possède exactement les effets physiologiques reconnus à cet ester de la choline.

5° D'autre part, il faut souligner que *ces effets prolongés sont nettement proportionnels à la dose injectée*, et que si l'on tue un lapin avec 0 gr. 10 par kgr. d'acétylcholine par voie sous-cutanée, on détermine seulement chez lui une hypotension de longue durée avec 0 gr. 05 de la drogue par kgr.

*En un mot*, en ce qui concerne l'acétylcholine, il nous paraît évident — et c'est là, d'ailleurs, l'interprétation fort sage émise par Sylvio Rebello et Toscano Rico — que, dans l'organisme, « tout se passe comme s'il existait un mécanisme équilibrateur d'une grande sensibilité ».

Il nous semble, en effet, que, pour bien des expériences, on a fait une confusion entre la destruction de l'acétylcholine dans les tissus et la cessation de son action. Qu'il y ait donc en pareil cas une fonction régulatrice des effets de l'acétylcholine, cela n'est pas douteux, et nous en avons déjà une idée de par la sécrétion d'adrénaline déclenchée sous l'influence de l'hypotension produite par ce corps. Que, dans certaines conditions, il se produise dans l'organisme une hydrolyse plus ou moins rapide de l'ester choli-

nique, cela est non moins certain ; mais les expériences physiologiques que nous venons de rapporter montrent à l'évidence que cette hydrolyse est loin d'être instantanée et que l'acétylcholine continue à faire sentir ses effets pendant un temps appréciable après son administration.

6° Comme l'a souligné récemment Ernest Kahane, *la présence d'acétylcholine dans le sang normal* (Kapfhammer et ses collaborateurs, Dale, Dudley et Vogelfanger), constitue une grave objection à l'hypothèse d'une destruction rapide de cette substance dans l'organisme.

7° *Il ne faut pas oublier, enfin, qu'il est certains esters choliniques qui semblent présenter une résistance extrême à leur destruction dans l'organisme.* Des types de ces corps à effet prolongé nous sont fournis par la bromocholine et par la méthylacétylcholine. Reid Hunt, le premier, a constaté qu'après injection intraveineuse, sous-cutanée ou digestive de méthylacétylcholine, les effets muscariniques persistent pendant un temps très long, de l'ordre de une à plusieurs heures.

Nous avons repris et étendu ces recherches et nous les avons confirmées intégralement. L'injection sous-cutanée d'une dose aussi minime que 0 gr. 004 par kgr. de méthylacétylcholine, chez le chien, suffit à abaisser sa pression artérielle des deux tiers, sans remontée appréciable de celle-ci après une heure d'enregistrement. Des effets non moins prolongés s'observent après l'introduction intrajéjunale de méthylacétylcholine ou de bromure de bromocholine.

*Loin d'être une règle, la rapidité de destruction des esters de la choline dans l'organisme nous paraît donc comporter de sérieuses exceptions.* Bien des expériences physiologiques rapportées à ce sujet méritent d'être passées au crible de la plus sérieuse critique.

2°. — SUR LE ROLE HORMONAL DE LA CHOLINE  
ET DE SES ESTERS

L'action hormonale de la choline et de ses esters est en discussion depuis plus de vingt ans. Les critiques les plus acerbes, et souvent les plus injustifiées, ont été adressées aux premières expériences qui ont cherché à établir la réalité de ce rôle. Mais peu à peu, de nouvelles données expérimentales et des déterminations chimiques probantes sont venues progressivement étayer ces études préliminaires et, à l'heure actuelle, la question semble bien près d'être résolue.

\* \* \*

Nous allons, d'abord, exposer, *du point de vue physiologique*, en suivant l'ordre chronologique, les principales étapes de ces intéressantes études.

Dès 1902, le professeur A. Desgrez et M. Chevalier avaient attiré l'attention sur le rôle hypotenseur de la choline et de ses sels.

En 1904, Enriquez et Hallion avaient remarqué, sans soulever en aucune façon l'hypothèse prématurée d'un effet hormonal, l'action excito-motrice de certains extraits d'organes sur le péristaltisme intestinal; la même idée fut formulée ultérieurement par Zuelzer.

Mais c'est Gautrelet qui, de 1908 à 1910, par de nombreuses et très importantes expériences, s'efforça de démontrer l'action physiologique de la choline. Il avança, dès cette époque, que cette substance joue dans l'organisme un rôle antagoniste de la sécrétion adrénalinique : la régulation de la pression artérielle serait ainsi contrôlée par le jeu opposé des appareils adrénalinogène et cholinogène.

Les expériences de Gautrelet sont remarquablement précises et démonstratives. Ce qu'il a avancé, notamment, sur la présence de choline dans différents extraits, surtout ceux du pancréas, a été confirmé par la suite, en particulier par Maria Maxim, Thorpe, La Barre, nous-mêmes et Boivin.

De 1912 à 1930, l'école d'Utrecht, partant d'hypothèses de travail différentes, poursuivait sur l'intestin des expériences extrêmement rigoureuses et suivies, qui devaient aboutir, en 1930, à la publication de l'important travail d'ensemble de R. Magnus, paru trois ans après la mort du grand physiologiste. C'est, en effet, dans son laboratoire qu'en 1912, Weiland fit cette surprenante constatation : le liquide dans lequel a baigné un fragment d'intestin est susceptible d'augmenter le tonus d'une autre anse intestinale isolée. Tout de suite, sa découverte fut confirmée par différents chercheurs. Weiland constata, d'autre part, que la substance que libérait ainsi l'intestin n'était pas détruite par l'ébullition, était soluble dans l'alcool, et que ses effets étaient supprimés par l'atropine.

Le Heux, au laboratoire de pharmacologie d'Utrecht, réussit à isoler des dialysats d'intestin un principe actif, sous la forme de choline pure cristallisée, qu'il put identifier, tant par voie physiologique (par acétylation suivant la technique de Reid Hunt et Taveau) que chimique (en la transformant en sel double de mercure, d'or ou de platine). Il montra que la quantité de choline qui diffuse en une heure dans l'intestin d'un lapin placé dans du sérum, est approximativement de 3 à 4 mgr. On trouvera, dans le mémoire ci-dessus indiqué de Magnus, toutes les démonstrations complémentaires fournies par différents chercheurs sur cette sécrétion entérale de la choline.

Magnus, étudiant l'action de différents sels d'acides de la série grasse sur l'intestin, démontra que seuls stimulent celui-ci les acides qui, en estérifiant la choline, augmentent fortement son action physiologique : c'est ainsi que les acétates ont une action tout à fait élective à ce point de vue. Et R. Magnus de conclure : « Tous ces faits rendent probable que l'intestin est capable d'effectuer la synthèse des esters de la choline et que l'action stimulante de certains sels organiques dépend de l'augmentation de l'activité des esters choliniques correspondants, par rapport à la choline elle-même de l'intestin normal. »

Une dernière démonstration restait à fournir : c'est l'action de la choline sur le péristaltisme intestinal de l'animal entier, et non plus sur l'intestin isolé. Magnus a réussi ces expériences

sous le contrôle de l'examen radioscopique de l'intestin des animaux après injection de baryte.

Pendant que l'école d'Utrecht poursuivait ses intéressantes études, d'autres biologistes, avec d'autres disciplines, s'attaquaient aux mêmes problèmes :

Guggenheim en 1914 et, en 1915, Reid Hunt faisaient connaître leur technique d'acétylation, permettant de trouver dans le sérum des quantités infimes de choline.

Plus récemment, Best, Dale, Dudley et Thorpe arrivaient à extraire d'un certain nombre d'organes la choline à l'état cristallisé.

Mais, surtout, deux grands mouvements biologiques se sont esquissés dans ces dernières années :

1° Au sujet des propriétés vagotropes du sérum des mammifères ;

2° A la suite des travaux de Loewy, sur le transport humoral de l'excitation nerveuse.

Un coup de fouet a été ainsi donné à la discussion sur le rôle physiologique de la choline ou de ses esters :

1° Successivement, Dittler, H. Freund, A. Clark et Ponder, W. Storm Van Leeuwen, Seydner, V. G. Brabant, G. Viale, etc. ont constaté que le *sérum des mammifères* accroît le tonus de l'intestin isolé et augmente l'amplitude et la fréquence des mouvements automatiques de cet organe. Pour certains de ces auteurs, l'action de cette substance active, extraite par l'alcool du sérum, ressemble tout à fait à celle de la choline. Par contre, G. Viale, s'appuyant sur des considérations chimiques, s'oppose à cette conception.

2° Lœwy, de son côté, ayant noté que le liquide de perfusion d'un cœur dont on excite les filets parasymphatiques possède des propriétés vagues (lorsqu'on étudie ses effets sur un autre cœur isolé), pensa, tout de suite, que la substance ainsi libérée pouvait être un dérivé de la choline. Après avoir songé à la neurine, il inclina finalement à identifier ce corps vagal à l'acétylcholine.

« S'il en était ainsi, remarquait récemment H. Cardot, l'étape chimique de l'excitation vagale ne consisterait pas en la formation

de la choline, substance présente un peu partout, tant dans les viscères innervés par le vague que dans les muscles striés du squelette, mais elle consisterait peut-être en l'acétylation de cette choline. »

Loewy, Witanosky, Atzler et Muller, et bien d'autres chercheurs, se sont attachés aux propriétés de ce corps vagal qui est sensible aux alcalis, soluble dans l'alcool, précipité par l'éther, etc., tout comme l'acétylcholine.

D'autre part, comme l'ont montré Frédéricq, Bourleman, Triculle et Florkin pour les muscles lisses, l'acétylcholine, ainsi que la substance vagale, diminue la chronaxie.

Lambrecht a montré que l'analogie se poursuit du côté de l'imbibition des colloïdes tissulaires, qui est augmentée autant par l'acétylcholine que par l'hormone vagale.

Cependant, la démonstration définitive de l'identité de l'acétylcholine et de la substance vagale n'a pas encore été définitivement fournie.

Il semble bien, d'autre part, que les hormones cardiaques de Demoo et Haberlandt, etc., n'aient rien à faire avec l'acétylcholine. De même, pour les substances qui dialysent du muscle utérin, et qu'ont étudiées Engelhart et Backman.

Tout récemment, enfin, des recherches fort curieuses ont été poursuivies sur la production de la choline et de ses esters par les surrénales, d'une part, par la rate, d'autre part.

Déjà Gautrelet avait étudié le problème de la sécrétion de la choline par les *surrénales*. Hori, Kengi, Ona, Chiro, de leur côté, considèrent la cortico-surrénale comme l'organe producteur de la choline. Enfin, dans ces dernières années, G. Viale et T. Combes ont montré que, sous l'influence d'une injection d'adrénaline, les surrénales sécrètent, chez le chien, une quantité importante de choline ; la section sous-diaphragmatique du pneumogastrique n'influe pas sur la teneur en ce corps de la glande homolatérale. Les expériences de G. Viale et T. Combes constitueraient donc la contre-partie de celles de Houssay et Molinelli, qui ont démontré que l'acétylcholine, injectée directement dans la médullaire surrénale, provoquait une décharge brutale d'adrénaline.

Quant au rôle de la *rate*, il a été invoqué tout récemment par P. Tremonti. Travaillant dans les laboratoires de C. Frugoni et Luisada, cet expérimentateur a constaté que le sang splénique d'herbivore ou de carnivore possédait une action identique à celle de l'acétylcholine. Il n'hésite pas à considérer cette dernière substance comme une hormone splénique.

Telles sont, rapidement résumées, les principales expériences physiologiques poursuivies sur le rôle hormonal de la choline et de ses esters.

\* \* \*

Les *cliniciens*, de leur côté, se sont intéressés à cette importante question.

Déjà Teissier et Morel avaient recherché la quantité de choline dans le sang des hypotendus.

Dumitresco Mante, se servant de la technique chimique de Sharpe, a dosé la choline dans le sérum de sujets atteints de maladies du foie : pour cet auteur, c'est cette substance qui serait responsable de la bradycardie dans les ictères par rétention.

Vasiliu, de son côté, a trouvé dix fois plus de choline dans le sang des hypertendus que chez les sujets normaux, et en a déduit que ce corps constituait l'antagoniste de l'adrénaline. Danielopolu, qui a étudié, d'autre part, le rôle du foie dans le métabolisme de la choline, pense que l'élévation du taux de la cholinémie survenant au cours de certains accès d'angine de poitrine concourrait à déterminer l'arrêt de la crise d'angor.

Enfin, Gautrelet et Kalomiris à l'aide de leur réaction séro-intestinale, ont observé que le sérum des sujets présentant un réflexe oculo-cardiaque positif était doué d'un pouvoir contracturant énergétique pour l'intestin isolé. Kalomiris ne manque pas, dans sa thèse, de rapprocher ces propriétés vagotoniques de certains sérums de leur teneur plus ou moins élevée en dérivés choliniques.

\* \* \*

Nous venons de rapidement énumérer les principales données

expérimentales et cliniques en faveur du rôle hormonal des cholines.

En regard de ces faits, il convient de citer les *critiques* que Bacon, Scheaffer, Viale et bien d'autres auteurs ont élevées contre le rôle de la choline dans l'organisme. Les objections de ces expérimentateurs se sont essentiellement adressées aux recherches initiales concernant les extraits d'organes riches en choline. Par contre, les plus récents travaux physiologiques que nous venons d'énumérer n'ont pas encore subi d'assauts du même genre.

Au point de vue chimique, Blanchetière et Chevalier avaient critiqué les expériences établissant la présence de choline dans certains extraits viscéraux; mais, depuis leur travail, qui date déjà de 1910 et qui fit l'objet, d'ailleurs, de contre-expériences de J. Gautrelet et de E. Kahane, l'accord est actuellement unanimement fait sur l'existence de cette substance dans les extraits de maints organes.

On n'a pas manqué, également, de dénigrer les méthodes de dosages de la choline dans le sang, notamment celles de Sharpe; mais, tout récemment, W. Roman s'est servi, avec les mêmes résultats, d'une technique nouvelle, plus indiscutable, basée d'ailleurs, comme celle de Sharpe, sur la précipitation de la choline à l'état de periodure, avec dosage de l'iode dans le précipité.

Comme nous le verrons plus loin, des méthodes encore plus démonstratives ont été employées, et les dernières critiques chimiques tombent de ce fait.

\* \* \*

*En somme*, si nous envisageons l'ensemble des recherches que nous venons de citer, nous constatons que le point de départ des auteurs de toutes ces expériences a été totalement différent.

Les uns se sont appuyés sur des bases physiologiques: ils constatent dans les humeurs ou les tissus l'existence d'une substance ayant des propriétés vagomimétiques, et, par des moyens biologiques ou chimiques, ils cherchent à l'identifier à un ester de la choline, en particulier à l'acétylcholine.

Les autres partent d'une donnée chimique : ils mettent en évidence et dosent même dans les humeurs une certaine quantité de choline ou de ses esters ; ils en étudient les variations sous certaines influences biologiques, et ils en infèrent à leur rôle physiologique.

On voit, tout de suite, quel va être le point faible de ces deux ordres de recherches. Aux premières, on reprochera la mauvaise qualité des techniques chimiques. Aux secondes, on opposera l'insuffisance des démonstrations physiologiques.

Mais, comme nous l'avons vu, ces critiques, dans bien des cas, sont de pure forme et semblent injustifiées. C'est pourquoi nous allons terminer notre exposé en citant deux ordres de travaux qui échappent nettement à ce double reproche : ce sont ceux de Dale et Dudley, d'une part, de Kapfhammer et C. Bischoff, d'autre part.

\* \* \*

H. Dale et H. Dudley, dont l'incontestable compétence chimique et physiologique est universellement reconnue, ont démontré l'existence de l'acétylcholine dans la rate du bœuf et du cheval, et ont réussi, pour la première fois, à l'isoler à l'état cristallisé.

Partant de deux lots de rates de cheval, l'un pesant 32 kgs, l'autre 34 kgs, ils en ont retiré une quantité de chlorure d'acétylcholine équivalente à 334 mgr. (d'après le test biologique) dans le premier extrait, et de 64 mgr. 5, à l'état de dichloroplatinate cristallisé pur, dans le produit final de purification. Fait capital, ces auteurs ont montré que, pour réussir à isoler l'acétylcholine, il faut additionner immédiatement d'alcool la substance splénique, pour empêcher la désintégration de l'ester cholinique.

A la faveur de cette découverte cruciale, ces auteurs confirment le rôle physiologique de l'acétylcholine.

En Allemagne, d'autre part, et avec une technique complètement différente, J. Kapfhammer et C. Bischoff sont arrivés à des résultats identiques. Partant de 5 litres de sang désalbuminé, débarrassé de ses graisses et concentré, ils y ont ajouté une certaine quantité de sel de Reinecke  $[(\text{SCN})^4 \text{Cr} (\text{NH}^3)^2] \text{NH}^4$ . Il

se forme, dans ces conditions, un précipité lourd de reineckate d'acétylcholine.

A partir de celui-ci, ils ont préparé, pour le déterminer avec certitude, le chloraurate d'acétylcholine, et ont pu démontrer ainsi que le sang du bœuf comptait, par litre, 28,8 milligrammes d'acétylcholine. A la vérité, cette quantité est plus que suffisante pour rendre compte du rôle physiologique de cette substance.

Tout récemment, Peter Hauptstein mettait en évidence l'acétylcholine dans *le placenta humain*, en s'appuyant sur une double garantie, chimique et physiologique. C'est par la méthode de Kapfhammer et Bischoff que cet auteur a pu caractériser l'acétylcholine à l'état de reineckate, puis de sel d'or. De plus, un contrôle biologique rigoureux était assuré selon la technique de Reid Hunt sur la pression artérielle chez le chat.

Dans ces conditions expérimentales impeccables, Hauptstein a constaté la présence d'acétylcholine à l'intérieur du placenta dans les 18 cas étudiés. Cette teneur variait de 0 gr. 059 à 0 gr. 459 par kgr. d'organe. Le taux moyen était plus élevé (0,341) pendant la première moitié de la grossesse que pendant la deuxième (0,106).

Pour Ernest Kahane l'acétylcholine serait présente dans le sang à l'état combiné.

Ces dernières recherches semblent donc mettre le point final aux discussions chimiques concernant la présence de l'acétylcholine dans l'organisme. Aussi, dans une de ses dernières publications, le professeur A. J. Clark n'hésite pas à ranger cette substance parmi les « drogues fabriquées par le corps », aux côtés de la thyroxine, de l'adrénaline et de la sécrétine. Un progrès sérieux a donc été fait vers la démonstration de son rôle physiologique, dont il reste, il faut le reconnaître, à préciser les modalités.

*Ajoutons qu'un chapitre nouveau sur le rôle hormonal des esters de la choline mérite d'être ouvert, à notre avis, depuis que nous avons approfondi les très intéressantes particularités physiologiques de la méthylacétylcholine, sur lesquelles nous reviendrons.*

## IV

# RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

Nous diviserons nos recherches chez l'homme en deux chapitres, le premier étant consacré à l'étude de l'acétylcholine, le deuxième à celle de la méthylacétylcholine.

### A. — ÉTUDES SUR LES EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE CHEZ L'HOMME

Dès le début de nos expériences cliniques sur les esters de la choline, et bien avant de les publier, nous nous sommes posé cette double objection :

a) Par certaines voies d'introduction (sous-cutanée, intramusculaire) et à certaines doses (0 gr. 10 à 0 gr. 40) l'acétylcholine n'est-elle pas dépourvue, chez l'homme, des effets hypotenseurs intenses qu'elle provoque sur l'animal ?

b) Dès lors, est-elle donc privée, chez l'homme, de ses effets pharmacodynamiques, ou bien est-elle rapidement détruite dans le torrent circulatoire ?

Nous revendiquons d'avoir posé ce double problème dès notre première publication d'ensemble (1) et d'avoir apporté à son éclaircissement nos premières recherches expérimentales (2) (3).

(1) MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Effets thérapeutiques de l'acétylcholine, chap. II, 1° Remarques préliminaires et 3° Voie d'introduction et posologie. (*Presse Médicale*, n° 38, 12 mai 1928.)

(2) MAURICE VILLARET, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER et L. JUSTIN-BESANÇON : Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 24 mars 1928.)

(3) L. JUSTIN-BESANÇON : Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. *Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1929.

Après nous, cette double remarque a été rappelée, avec expériences à l'appui, notamment par Sylvio Rebello et Toscano Rico, Soma Weiss, Govaerts et F. R. van Dooren.

Si, donc, nous avons groupé ici nos recherches sur l'homme, c'est pour bien montrer que les esters de la choline sont réellement doués, chez lui, d'effets physiologiques, même lorsqu'on les administre par injection sous-cutanée ou intramusculaire, qui sont les voies d'introduction recommandées en thérapeutique.

A l'heure actuelle, après la publication dans le monde entier de nombreux mémoires sur l'utilisation de l'acétylcholine en clinique, une telle préoccupation peut sembler bien superflue. Mais, précisément, pour rester dans l'esprit de ce travail, nous allons faire abstraction des instructions fournies par l'observation des malades, et nous nous cantonnerons dans les données physiologiques obtenues chez l'individu normal.

Les applications thérapeutiques de plus en plus nombreuses de l'acétylcholine, qui sont chaque jour proposées dans les domaines les plus divers par des auteurs différents, ne paraissent justement pas tenir toujours un compte suffisant ni de ces données expérimentales précises, ni même du simple bon sens. Aussi n'est-il sans doute pas superflu de revenir à nouveau sur les notions objectives que nous possédons, les seules qui peuvent être prises en considération en ce qui concerne les effets de l'acétylcholine chez l'homme.

Ces remarques préliminaires étant faites, nous diviserons l'exposé de nos recherches en deux parties :

Dans la première, nous exposerons les études qui nous ont permis de rendre possible l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme.

Dans la seconde, nous rapporterons les expériences démontrant l'existence de phénomènes physiologiques à la suite de l'injection de cet ester à l'homme.

1°. — DÉTERMINATION DES CONDITIONS  
PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES  
QUI ONT RENDU POSSIBLE L'EMPLOI DE L'ACÉTYLCHOLINE  
CHEZ L'HOMME

Dans le chapitre précédent de ce livre, nous avons fait fréquemment allusion aux travaux considérables publiés par les physiologistes, depuis plus de quinze ans, sur l'acétylcholine.

On peut être étonné de constater que, malgré des études de cette importance, cette drogue soit restée inemployée chez l'homme et inconnue en thérapeutique, jusqu'aux recherches entreprises par deux d'entre nous.

C'est qu'en effet, pendant longtemps, deux raisons se sont opposées à l'emploi clinique de l'acétylcholine : d'une part, le produit est instable en solution aqueuse, et, d'autre part, ses effets physiologiques par voie intraveineuse sont, chez l'animal, d'une extrême brutalité.

Il nous a donc fallu, au début de nos études, rechercher, en premier lieu, le mode de préparation d'un produit injectable à l'homme, et, en second lieu, les effets physiologiques que détermine l'acétylcholine lorsqu'on l'introduit dans l'organisme autrement que par voie intraveineuse.

A. — PRÉPARATION D'UN PRODUIT INJECTABLE  
A L'HOMME

La première condition, pour pouvoir utiliser un produit en clinique, c'est de connaître exactement la quantité de médicament qu'on administre.

Or, du fait, d'une part, de l'hygroscopicité, d'autre part, de l'instabilité de l'acétylcholine, ce simple problème s'est montré délicat à résoudre.

L'acétylcholine, en effet, est un corps *extrêmement hygroscopique*. Dès que l'on en sort des cristaux de la cloche à vide et qu'on les dépose sur un papier, pour effectuer leur pesée, on voit, en quelques secondes, une large tache humide s'étaler sur le papier. Ces propriétés hygroscopiques rendant la pesée très difficile, nous avons songé à préparer une solution du produit en quantité quelconque, puis à en utiliser des dilutions convenables contenant des quantités connues d'acétylcholine.

#### a) *Etude des solutions aqueuses*

Mais, dès le début de nos recherches avec les solutions aqueuses, nous avons remarqué les défauts de pareilles préparations. Comme l'avaient signalé les travaux de Fourneau et H.-J. Page, déjà mentionnés dans ce mémoire, nous avons constaté que la stabilité de l'acétylcholine dans l'eau est très médiocre. Soler et Carulla ont fait des remarques analogues.

Tout récemment, une étude approfondie de la décomposition de l'acétylcholine en solution aqueuse a été publiée par L. Lematte, G. Boinot, E. Kahane et M<sup>me</sup> M. Kahane. Ces auteurs ont apporté une méthode très générale qui permet de doser l'acétylcholine même en présence de ses produits de décomposition (acide acétique et choline) et de substances étrangères (alcools), lorsqu'il s'est formé des esters acétylés par alcoololyse d'acétylcholine.

Et, de fait, tant que nous avons employé, au début de nos recherches, ce corps dilué dans l'eau, nous avons obtenu des résultats physiologiques inconstants.

Fait plus grave, divers accidents chez l'homme ont été rapportés après l'injection sous-cutanée de doses importantes d'acétylcholine en solution aqueuse. Huerre, notamment, a signalé un cas de glycosurie. On nous a rapporté des accidents plus graves encore, voire même mortels, survenus dans ces conditions défectueuses.

C'est pourquoi nous avons souligné, dès le début de nos recherches, la nécessité de se servir de solutions fraîchement ou extemporanément préparées, ou encore de solutés dans des solvants neutres et anhydres.

b) *Etude des préparations anhydres*

La préparation anhydre la plus simple s'obtient en mélangeant, comme nous l'avons indiqué, de l'acétylcholine fraîchement préparée et complètement desséchée à du glucose entièrement privé de toute trace d'humidité. On obtient ainsi une poudre suffisamment peu hygroscopique pour pouvoir rester à l'air pendant le temps strictement nécessaire à sa répartition. On nous a fait dire que le glucose stabilisait les solutions aqueuses d'acétylcholine : il n'en est rien.

Pendant, même en utilisant du glucose parfaitement desséché, les faibles quantités d'humidité retenues par ce corps rendent difficile la stérilisation à 120°, car, à cette température, l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence de traces d'eau se fait de façon extrêmement rapide. Il est donc nécessaire, dans ces conditions, d'employer des ampoules de poudre d'acétylcholine tyndallisées.

Tout récemment, un nouveau pas a été franchi dans cette étude technique. On a proposé l'emploi de solutions d'acétylcholine dans des solvants tout à la fois neutres et injectables. On a préconisé, dans ce but, la mono et la diacétine de la glycérine, la monoacétine du glycol, le triméthylcarbinol, le lactate d'éthyle et le diéthylèneglycol. Ces différents corps sont plus ou moins visqueux, et parfois assez douloureux lorsqu'on les administre par voie sous-cutanée. Ils constituent, par contre, des solvants dans lesquels l'acétylcholine s'hydrolyse très lentement, ou, même, pas du tout pour certains d'entre eux. On les utilise couramment par voie intramusculaire.

Nous avons, à plusieurs reprises, insisté sur l'importance cruciale en thérapeutique de ces points de technique, et, une fois de plus, nous réclamons un contrôle des préparations d'acétylcholine, comme il en existe déjà un pour les arsénobenzols. Nous espérons que, lorsqu'on l'aura institué, on ne verra plus utiliser des ampoules de cette drogue en solution aqueuse, dont plus de 80 % du produit actif sont hydrolysés.

## B. — POSOLOGIE DE L'ACÉTYLCHOLINE

La question de posologie nous paraît capitale dans l'emploi de cette drogue.

C'est une des raisons pour lesquelles nous avons toujours employé le même sel de cet ester, *le chlorure*, qui est, d'ailleurs, le plus riche en acétylcholine et le plus stable des dérivés halogénés de ce corps.

De plus, il est au moins aussi indolore que les autres sels proposés.

Actuellement, toute la posologie mondiale est établie pour le chlorure d'acétylcholine, et il nous semble peu désirable de jeter la confusion dans les esprits, sur ces questions de doses, en utilisant d'autres sels.

D'autre part, nous avons bien souvent insisté sur ce fait que les *doses à employer varient fortement suivant les cas cliniques*. C'est ainsi que les petites quantités (0 gr. 02) conviennent à certaines hyperhydroses, celle de 0 gr. 20 aux artérites, celles de 0 gr. 60 à 1 gr. à certains spasmes vasculaires splanchniques.

Nous ne désirons pas revenir, dans cet ouvrage essentiellement d'esprit scientifique, sur ces données cliniques dont on trouvera la bibliographie à la fin de cet ouvrage. Nous voulons simplement en retenir ce fait capital, au point de vue physiologique, c'est que les effets de l'acétylcholine, chez l'homme, varient suivant les doses. Nous aurons encore l'occasion d'insister sur ce point en étudiant l'action de cet ester de la choline sur l'artère rétinienne.

Une telle variabilité d'action de l'acétylcholine suivant les quantités constitue, entre parenthèses, un argument frappant en faveur d'une activité physiologique définie de cet ester de la choline chez l'homme.

C. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUIVANT LA VOIE D'INTRODUCTION

Dès 1925, deux d'entre nous ont fait cette remarque importante pour l'emploi de l'acétylcholine chez l'homme :

1° La drogue est extrêmement maniable lorsqu'on l'injecte sous la peau, et d'effet beaucoup moins brutal que par la voie intraveineuse.

2° Malgré cette grande tolérance, elle est encore physiologiquement active.

Nous réservons l'étude de ce dernier point pour les chapitres suivants. Nous allons développer tout de suite la première de ces notions, qui ne nous a été acquise, du reste, que par de longs tâtonnements.

Nos premières injections chez l'homme n'ont été, en effet, que de 1/4 de mgr., puis de 1 mgr., tant nous étions impressionnés par l'intensité des effets de l'acétylcholine chez les animaux. Nous avons, par étapes, atteint la dose de 0 gr. 01, où nous sommes longtemps restés, et ce n'est que enhardis par l'absence de tout incident et par des succès thérapeutiques démonstratifs que nous sommes arrivés aux doses de 0 gr. 20, 0 gr. 50 et plus par voie sous-cutanée, quantités véritablement formidables si l'on songe à celles qui déterminent *in vitro* la contraction d'un utérus de cobaye ou aux traces infimes de cette substance qui, par voie intraveineuse, abaissent la tension artérielle du chien.

Envisageons maintenant, après ce préambule nécessaire, l'emploi de l'acétylcholine par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

a) *Emploi de l'acétylcholine par voie sous-cutanée  
ou intramusculaire*

Nous considérons toujours l'administration de l'acétylcholine par injection sous-cutanée ou intramusculaire comme étant la meilleure. Nous avons même recommandé de vérifier toujours, au cours de la thérapeutique acétylcholinique, si l'aiguille ne laisse pas couler quelques gouttes de sang, auquel cas il nous paraît préférable de renouveler la piquûre.

Après plus de cinq ans d'études et plusieurs milliers d'injections, nous n'avons jamais observé la moindre intolérance par cette voie. Nous avons décrit ailleurs (1) les précautions qui doivent être prises dans certains cas cliniques. Nous n'avons pas à entrer ici dans ces considérations.

Avec le recul du temps, nous pouvons donc affirmer que, chez l'homme, la *tolérance à ce médicament est considérable*. Dans bien des cas, et notamment en vue de rechercher l'action sur la pression artérielle, nous avons eu l'occasion d'en injecter des doses allant jusqu'à 1 gr., et jamais nous n'avons observé le moindre accident, en nous conformant, bien entendu, aux règles d'emploi que nous avons énoncées au début de ce chapitre.

Quant à *l'accoutumance* à la drogue, *elle nous semble absolument nulle*. Du point de vue expérimental, en effet, il ne faut pas confondre accoutumance et épuisement d'action.

b) *Emploi de l'acétylcholine par voie intraveineuse*

Si, comme nous allons y insister, l'injection intraveineuse doit demeurer une méthode d'exception, expérimentale pourrait-on dire, il n'en reste pas moins que nous avons été les premiers à signaler la tolérance exceptionnelle de l'espèce humaine pour l'acétylcholine introduite par cette voie. Dès 1929, l'un de nous écri-

(1) MAURICE VILLARET : Etude critique sur l'emploi des éthers-sels de la choline en clinique. (*Presse Médicale*, n° 33, p. 601, 25 avril 1931.)

vait (1) : « La tolérance de l'homme pour ce médicament est nettement plus grande que celle des autres animaux. On peut introduire chez lui, par voie intraveineuse, des doses énormes d'acétylcholine, qui ne seraient pas supportées, par exemple, par le chien, le chat et le lapin. C'est ainsi que nous avons plusieurs fois, chez des sujets différents, introduit 0 gr. 10 d'acétylcholine par voie intraveineuse, dilués dans 15 cmc. d'eau et injectés en trois à quatre minutes. »

Il n'en est pas moins vrai que ces injections dans le courant circulatoire de l'homme s'accompagnent :

1° d'une assez désagréable bouffée de chaleur du visage et des extrémités, comme l'ont vérifié après nous, sur de nombreux sujets, nos collaborateurs MM. Benech et de Sèze;

2° d'une augmentation momentanée du débit respiratoire;

3° enfin, d'une façon constante, d'une chute transitoire (deux à vingt minutes) de la pression artérielle.

Mais, et c'est là le point le plus important, si cette hypotension reste assez légère chez certains sujets (1 à 3 cm. de mercure), chez d'autres, au contraire, et sans qu'on puisse le prévoir, les phénomènes cardio-vasculaires peuvent revêtir une allure alarmante.

C'est ainsi qu'à notre connaissance, un praticien a, par deux fois, injecté sur le même malade 0 gr. 10 d'acétylcholine dans une veine, en déterminant chaque fois une syncope qui, heureusement, n'a pas été mortelle.

En second lieu, notre collaborateur Benech, poursuivant des recherches sur le test à l'acétylcholine en otologie, a administré celle-ci par voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 en déterminant, chez certains individus, des réactions vasculaires si intenses qu'elles ont nécessité l'administration urgente d'adrénaline.

Dès 1929, nous avons précisé ces différents points.

C'est donc postérieurement à nos recherches, et sans citer, d'ailleurs, nos expériences, que Soma Weiss, puis P. Govaerts et van Dooren ont fait connaître leurs constatations.

(1) L. JUSTIN-BESANÇON : Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. *Thèse de doctorat ès sciences*. Paris, 1929.

Soma Weiss déclare avoir injecté chez l'homme, par voie intraveineuse, des doses de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 d'acétylcholine par minute, pendant dix minutes consécutives, sans constater ni chute tensionnelle, ni modification de la vitesse des battements cardiaques.

A la vérité, une fois sur vingt, elle aurait observé une chute tensionnelle.

De ces expériences, Soma Weiss déduit que le médicament est détruit dès son introduction dans le sang humain circulant, ce qui est en contradiction flagrante avec tous les effets physiologiques observés chez l'homme après l'injection d'acétylcholine, même par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

De leur côté, P. Govaerts et van Dooren ont repris cette étude, en se basant seulement sur l'examen de six patients, auxquels ils ont administré, par voie intraveineuse, 0 mgr. 7 à 7 mgr. d'acétylcholine par mgr. Chez cinq d'entre eux, ces injections sont restées sans effet sur la pression artérielle et sur la vitesse du pouls; la respiration a été parfois passagèrement accélérée. Cependant, dans un cas, à la dose de 2 mgr. 6 par mgr. seulement, ils ont obtenu, sur un de leurs malades, une chute brusque de la pression artérielle, et cet effet n'avait pas complètement disparu après une demi-heure.

Tout récemment, enfin, Ingo Gerardo, de Naples, a apporté d'intéressantes données électrocardiographiques qui précisent les effets cardiaques des injections intraveineuses d'acétylcholine chez l'homme. Des troubles intenses du rythme, l'allongement de  $p$  r, le bloc total même ont été observés. Les doses employées étaient, il est vrai, très élevées; cette posologie excessive doit même laisser des doutes sur la stabilité de la solution aqueuse utilisée, et n'exclut pas l'intervention de produits toxiques secondaires.

On voit donc que toutes ces données expérimentales concordent et doivent nous rendre prudents dans l'emploi de l'acétylcholine par voie intraveineuse, même chez des sujets ne présentant pas de lésions apparentes du cœur ou des vaisseaux.

Mais, retenons-le, les données précédentes s'appliquent surtout à des sujets normaux. Or, chez certains malades, les effets cardiovasculaires de l'acétylcholine introduite dans la veine sont infi-

niment plus intenses. Chez une femme observée par nous, avec Bariéty, Sigismond Bloch et Lappas, l'administration par voie intraveineuse d'une dose infime d'acétylcholine suffit à enrayer net une hypertension paroxystique liée à une tumeur du pneumogastrique, et à faire tomber brutalement la pression artérielle.

D'ailleurs, même par injection sous la peau, certains sujets réagissent très nettement par une hypotension importante et durable à l'administration d'acétylcholine : Combemale, Douthwaite, Pietro Farneti ont observé des faits de ce genre.

Il est donc bien inutile d'employer la voie intraveineuse chez l'homme, et cela d'autant plus que, comme nous allons maintenant l'exposer, l'injection sous-cutanée de cet ester de la choline détermine des effets physiologiques incontestables.

## 2°. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES DÉTERMINÉS PAR L'INJECTION D'ACÉTYLCHOLINE CHEZ L'HOMME

Toutes les expériences que nous allons maintenant rapporter ont été faites chez des *sujets normaux* et, en particulier, ne présentant pas de tares nerveuses ou cardiaques. Ce sont donc des données *physiologiques et non pas physio-pathologiques* que nous allons maintenant discuter (1).

### A. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR L'APPAREIL VASCULAIRE

Les travaux expérimentaux de Hunt et Taveau, Dale et Richards, Krogh, etc., ont permis de considérer l'acétylcholine comme un dilatateur spécifique des artérioles. Nous nous sommes

(1) Pour l'étude de l'action de l'acétylcholine sur la sécrétion gastrique, nous présentons cependant, comparativement aux courbes d'acidité obtenues chez des individus normaux, celles de sujets hyper ou hypochlorhydriques.

posé la question de savoir si, chez l'homme, ce corps, en injection sous-cutanée, gardait son pouvoir électif sur ces vaisseaux. Un tel problème ne pouvait être résolu par le seul examen du sujet normal, car l'acétylcholine, utilisée à doses faibles (0 gr. 05 à 0 gr. 10), ne détermine, sur celui-ci, aucun phénomène, objectif ni subjectif, susceptible de mettre en évidence la vaso-dilatation : il n'existe pas de congestion de la face, ni de rougeur des extrémités, ni de sensations de battements dans la tête. L'observation directe, chez l'homme, du calibre des artérioles et de ses variations, n'est, en somme, possible que pour l'artère centrale de la rétine.

#### 1. — ACTION DILATATRICE SUR L'ARTÈRE RÉTINIENNE

Deux d'entre nous, en 1927, en collaboration avec M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer, ont eu l'idée d'utiliser l'examen ophtalmoscopique pour tenter de préciser l'action vaso-motrice des injections sous-cutanées d'*acétylcholine*.

Il est incontestable que ce mode d'investigation ne peut atteindre une parfaite précision : l'élément subjectif y a sa part, qui reste importante malgré toutes les précautions apportées aux examens, et l'évaluation du calibre artériel ne peut prétendre qu'à une valeur de comparaison.

Pour essayer de limiter les causes d'erreurs, nous avons choisi des sujets normaux d'âges divers : enfants de 8 à 12 ans, adolescents de 16 à 19 ans, et adultes de 25 à 45 ans. Nous avons pratiqué tous les examens ophtalmoscopiques dans les mêmes conditions d'éclairage, avec les mêmes instruments. Enfin, pour quelques-unes de nos expériences positives, nous avons pu faire exercer un contrôle des phénomènes constatés, par des observateurs non prévenus de l'expérience en cours et du but qu'elle se proposait d'atteindre.

Nos recherches ont porté sur 25 sujets normaux. Les doses d'acétylcholine, injectées par voie sous-cutanée, ont été, pour vingt épreuves, de 0 gr. 05, pour quatre autres, de 0 gr. 10, et pour une seule, de 0 gr. 15. Les résultats obtenus sont indiqués par le tableau ci-contre.

| Dilatation de l'artère rétinienne | Nombre de sujets |                     | Doses injectées en mgr. |    |
|-----------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|----|
| Nette                             | 11               | 7 adultes . . . . . | 6                       | 5  |
|                                   |                  |                     | 1                       | 15 |
|                                   |                  | 3 adolescents . . . | 2                       | 5  |
|                                   |                  |                     | 1                       | 10 |
| Modérée                           |                  | 1 enfant . . . . .  | 1                       | 5  |
|                                   |                  | 2 adultes . . . . . | 1                       | 10 |
|                                   |                  |                     | 1                       | 15 |
| Douteuse                          | 3                | 2 adultes . . . . . | 3                       | 5  |
|                                   |                  | 1 enfant . . . . .  | 3                       | 5  |
| Nulle                             | 9                | 3 adultes . . . . . | 3                       | 5  |
|                                   |                  | 2 adolescents . . . | 2                       | 10 |
|                                   |                  | 4 enfants . . . . . | 4                       | 5  |

Sur un total de 25 expériences, 11 se sont montrées positives, 5 plus ou moins incertaines, et 9 négatives. Nous avons désigné sous la rubrique « dilatation nette » les cas où le diamètre apparent de l'artère rétinienne se trouvait à peu près doublé après l'injection d'acétylcholine.

L'augmentation du calibre artériel se produit après un temps de latence variant de quatre à six minutes. Sa durée, en ne tenant compte que des 11 épreuves positives, n'a pas excédé six minutes, sauf dans le seul cas où, la dose injectée ayant été de 0 gr. 15, la dilatation artérielle s'observait encore neuf minutes après le début de son apparition.

De ces premières recherches on peut déjà déduire que l'acétylcholine, administrée par voie sous-cutanée, est capable de produire une dilatation de l'artère centrale de la rétine, facilement observée à l'ophtalmoscope.

Pourquoi cette action vaso-motrice se montre-t-elle inconstante?

Nous avons, depuis nos études initiales, trouvé la raison de nos échecs dans un certain nombre de cas :

C'est que, cette époque, nous n'osions pas encore employer des doses d'acétylcholine dont nous nous servons aujourd'hui. *En utilisant une injection intramusculaire de 0 gr. 20, la dilatation de l'artère rétinienne s'observe de façon régulière.*

Ce phénomène a été retrouvé et *confirmé* depuis par l'unanimité des *ophtalmologistes*, et il est expressément mentionné dans les premières communications, qui ont suivi la nôtre, de M. P. Bailliart, de Kalt, Kahane et Courland, Gallois et Pierre-Noël Deschamps.

De plus, en dehors de ces constatations d'ordre purement physiologique, nous sommes en mesure d'apporter certains résultats obtenus dans des états pathologiques et qui possèdent une valeur quasi expérimentale :

Il s'agit de faits, assez nombreux, de spasmes vasculaires, avec constriction de l'artère rétinienne visible à l'ophtalmoscope. Dans ces cas, observés et traités par notre collaboratrice, Mme Schiff-Wertheimer, les injections sous-cutanées d'acétylcholine ont fait disparaître complètement le spasme artériolaire.

## 2. — ACTION SUR LES VAISSEAUX PÉRIPHÉRIQUES

Nous avons cherché à préciser chez l'homme, comme nous l'avons fait chez l'animal (technique de la pression récurrente des membres), l'action dilatatrice des dérivés de la choline sur les artérioles périphériques.

Nous nous sommes servis dans ce but de *la pléthysmographie*.

Les résultats que nous avons obtenus par ce moyen se trouvent résumés sur nos *tracés n<sup>os</sup> 78 et 79*. Ils enregistrent les effets d'injections intraveineuses d'acétylcholine et d'adrénaline chez un sujet présentant un syndrome de Raynaud typique au niveau des deux mains.

Le *tracé n<sup>o</sup> 78* montre nettement la vaso-dilatation obtenue par administration dans la veine de 0 gr. 03 d'acétylcholine, suivie rapidement d'une ascension marquée et prolongée de la courbe qui inscrit les variations de volume du membre.

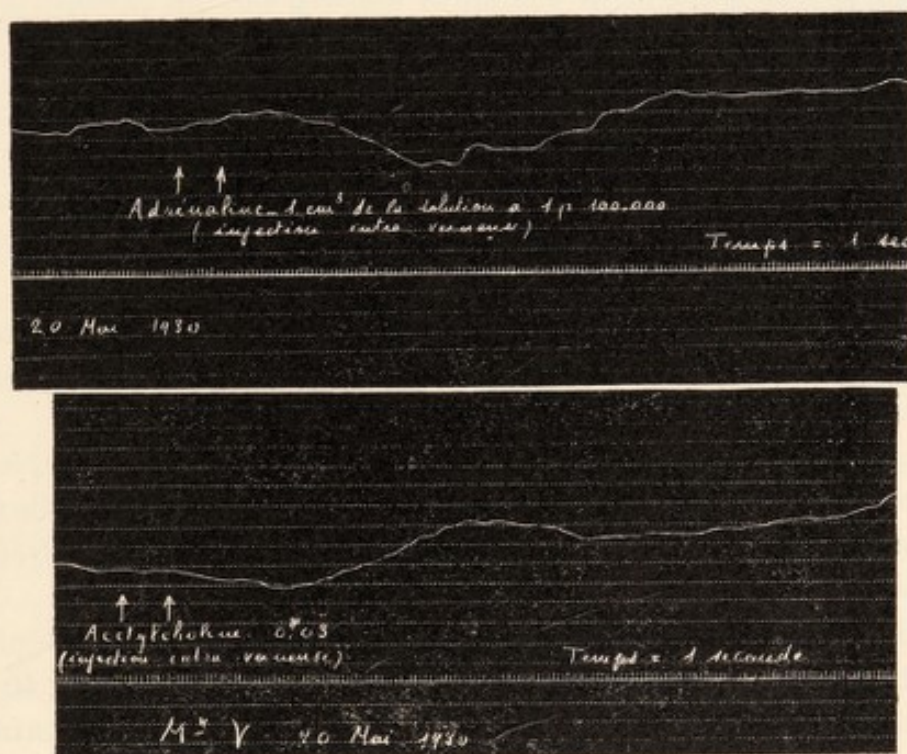
Inversement, le *tracé n<sup>o</sup> 79* reproduit l'effet opposé produit par l'injection intraveineuse de 1 cmc. de la solution d'adrénaline à 1 p. 100.000 : elle est suivie rapidement d'une diminution, d'ailleurs passagère, du volume du membre.

Récemment, Waters a étudié les effets vasculaires de l'acétyl-

choline par la mesure des températures cutanées. Il a constaté, sous cette influence, dans plusieurs cas de troubles circulatoires périphériques, un réchauffement des extrémités variant de 2 à 5°; dans une observation, celui-ci persista même 24 heures après l'injection du produit.

### 3. — ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE ET L'INDICE OSCILLOMÉTRIQUE

Nous tenons à insister, de la façon la plus formelle, sur le fait que, dans l'immense majorité des cas, *l'injection sous-cutanée*



TRACÉ 78. — Pléthysmographie de l'avant-bras gauche d'un homme atteint de syndrome de Raynaud.

Temps en secondes.

Injection intraveineuse de 0 gr. 03 d'acétylcholine.

TRACÉ 79. — Même sujet. Mêmes conditions d'expérience. Injection intraveineuse de 1/100 de mgr. d'adrénaline.

*d'une dose moyenne de 0 gr. 15 à 0 gr. 40 d'acétylcholine, chez l'homme, ne détermine pas d'abaissement considérable de la*

*pression artérielle.* C'est là un fait qui montre avec évidence :

1° *Que, par cette voie et à cette dose, l'acétylcholine n'agit pas sur le cœur ;*

2° *Que la vaso-dilatation artériolaire est entièrement compensée par la constriction des capillaires, dans ses effets sur la tension artérielle.*

*Cependant, lorsqu'on introduit dans l'organisme des doses fortes d'acétylcholine, on observe assez régulièrement la chute de la pression, aussi bien de la maxima que de la minima.*

L'injection intramusculaire de 0 gr. 20 d'acétylcholine détermine un abaissement *extrêmement fugace* de la tension artérielle, qui n'excède pas 1 à 2 cm. de mercure.

Dans trois expériences, où nous avons administré l'acétylcholine par voie intraveineuse, à la dose de 0 gr. 10 diluée dans 15 cmc. d'eau, en trois minutes, la pression a baissé presque immédiatement de 2 cmc. de mercure, aussi bien pour la maxima que pour la minima, et cet abaissement a persisté pendant vingt minutes.

Par conséquent, l'acétylcholine, chez l'homme, détermine bien, comme chez l'animal, de l'hypotension artérielle, tout au moins d'après ce que nous pouvons en juger par nos moyens cliniques imparfaits d'exploration indirecte de la pression (méthodes oscillométrique, palpatoire ou auscultatoire).

Mais cette baisse de la tension artérielle *n'est*, répétons-le, *jamais très marquée* pour les doses usuelles par voie sous-cutanée. Elle n'est, en outre, *jamais durable*, mais, au contraire, le plus souvent *très passagère*.

Dans bien des cas aussi, nous avons vu que l'injection sous-cutanée ou intramusculaire, d'une quantité d'acétylcholine de 0 gr. 40 *n'influence en rien les chiffres de la tension artérielle, maxima et minima*, ce qui ne signifie pas que l'artériolo-dilatation ait fait alors défaut.

Nous pouvons répéter ici ce que nos expériences sur l'animal ont fait ressortir : *l'artériolo-dilatation et les modifications de la pression artérielle sont deux phénomènes qu'il est facile, dans certaines conditions, de dissocier.*

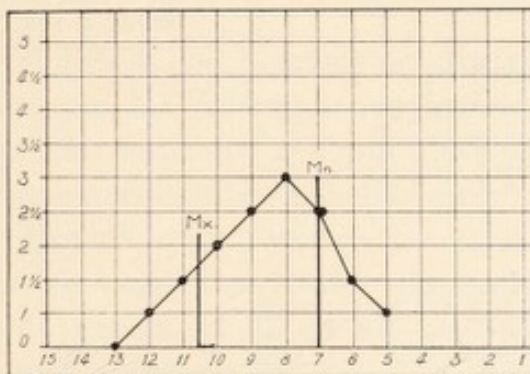
Quant à l'effet de l'injection sous-cutanée ou intramusculaire d'acétylcholine *sur l'indice oscillométrique*, il est assez variable. Pierre-Noël Deschamps et J. Gallois en ont fait l'étude : quinze

fois, ils ont observé un abaissement de l'index dans la première minute qui a suivi l'administration de la drogue sous la peau; puis, entre la septième et la quizième minute, c'est-à-dire dans la période qui correspond à celle de la dilatation maxima de l'artère rétinienne, l'index s'est trouvé trois fois augmenté, sept fois sans changement, neuf fois diminué.

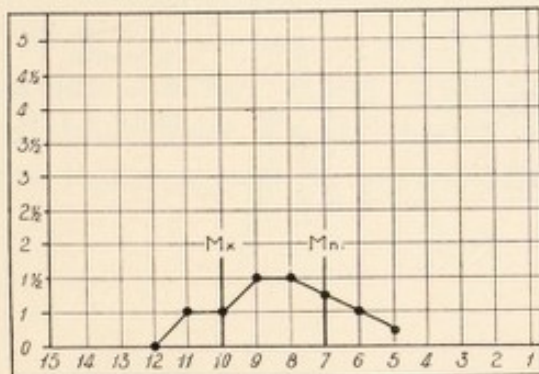
Par l'étude de nombreuses *courbes oscillométriques* établies avant et après injection d'acétylcholine, nous sommes arrivés à des résultats analogues: le plus souvent, mais non toujours, l'indice oscillométrique est *nettement diminué* dans les quinze minutes qui suivent l'injection. Peut-être faut-il voir dans cette diminution la répercussion directe sur les grosses branches artérielles de l'artériolo-dilatation, par un mécanisme analogue, mais opposé, à celui qui intervient dans la production du « coup de bélier » classique.

Voici, à titre d'exemple, quelques-unes des courbes que nous avons relevées :

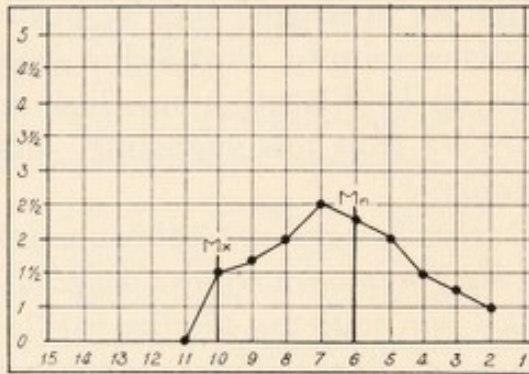
## SUJET NORMAL



Tension artérielle. Bras droit. Méthodes oscillométrique et auscultatoire associées :  
10 ½ - 7, indice oscillom. 3.

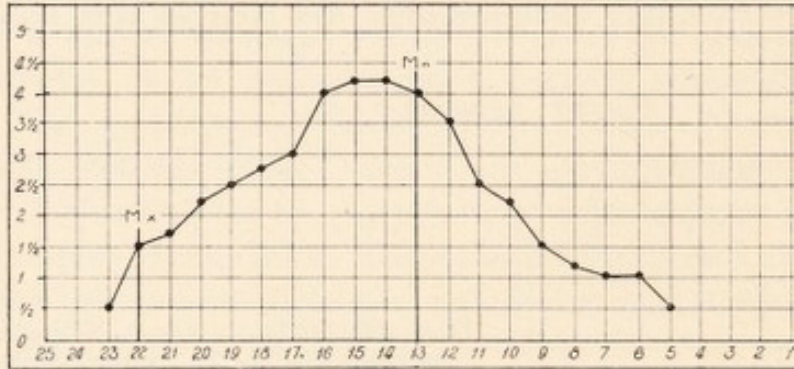


Injection intramusculaire de 0 gr. 05 d'acétylcholine ; 5 minutes après l'injection :  
T. A. = 10 - 7, indice oscillom. 1 ½.

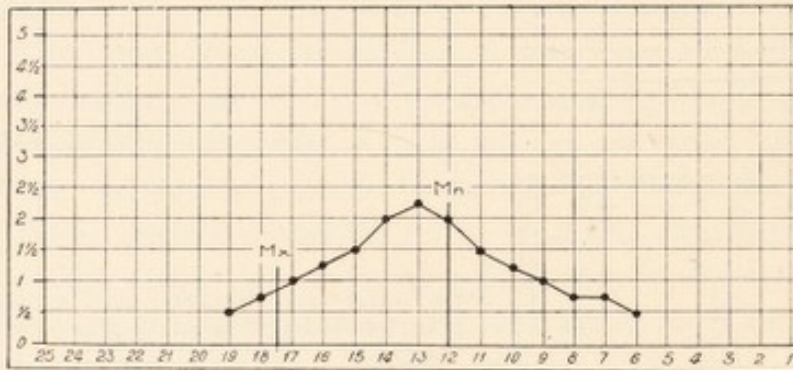


60 minutes après l'injection :  
 T. A. = 10-6, indice oscillom. 2 1/2.

### SUJET HYPERTENDU



T. A. = 22-13,  
 indice 4 1/4.



Injection intra-  
 musculaire de  
 0 gr. 40 d'acé-  
 tylcholine.  
 10 minutes après  
 l'injection :  
 T. A. = 17 1/2-12,  
 indice 2 1/4.

B. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Complétant sur l'homme les expériences concernant l'influence des dérivés choliniques sur la respiration exposées dans un chapitre précédent (v. p. 115), l'un de nous a entrepris dans le service du professeur Marcel Labbé, en collaboration avec M. Azerad, des recherches concernant l'effet de l'acétylcholine sur les échanges respiratoires de l'homme.

A notre connaissance, aucun physiologiste, jusqu'ici, ne s'est encore préoccupé de cette question.

I. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE  
SUR LE MÉTABOLISME BASAL

A priori, on pouvait se demander si l'acétylcholine n'influe pas sur les échanges respiratoires, en raison des modifications qu'elle imprime à l'amplitude de la respiration, comme nous l'avons constaté chez l'animal.

Depuis que nous avons démontré l'action hypoglycémiant de ce corps, cet ordre de recherches prend un intérêt encore plus grand, et il paraît légitime de se poser la question de savoir si l'acétylcholine, qui, en tous points, se montre antagoniste de l'adrénaline, n'a pas également sur les échanges respiratoires une action inverse de celle de l'hormone surrénale.

Nous exposerons ici en détail les résultats que nous avons obtenus sur six sujets, trois après injection sous-cutanée ou intramusculaire d'acétylcholine, et trois autres après administration intraveineuse de cette substance.

## 2. TECHNIQUE DES MESURES

Toutes nos recherches ont été faites sur des individus à jeun, le matin.

Pour deux de ces sujets (Leb..., A. Dub..., n° 1), le débit respiratoire a été mesuré au spiromètre de Verdin, et le dosage de CO<sup>2</sup> et O<sup>2</sup> a été pratiqué à l'aide de l'eudiomètre de Laulanié.

Pour les quatre autres malades, le débit a été exploré avec le spiromètre de Tissot, et le dosage des gaz a été opéré à l'aide de l'eudiomètre simple de Plantefol.

C'est dire que nous avons pris la précaution d'opérer avec des instruments différents, car cette question d'appareillage est très importante dans les dosages si délicats que nécessite la mesure des échanges respiratoires.

Précisons encore que le calcul de la surface corporelle a été établi à l'aide des formules de Dubois.

Les injections sous-cutanées et intramusculaires ont été pratiquées, pour deux sujets, à la dose de 0 gr. 20, pour le troisième, à la dose de 0 gr. 40, répartie en deux injections de 0 gr. 20, à quinze minutes d'intervalle.

L'administration intraveineuse a été faite en diluant 0 gr. 10 d'acétylcholine dans 15 cmc. d'eau et en injectant la solution dans la veine du bras, au rythme de 3 egr. 3 par minute, l'injection étant poussée régulièrement. Chez le sujet A. Dub... (n° 2), nous avons administré 0 gr. 07 intraveineux en deux minutes. Les deux autres sujets ont reçu, en trois minutes, la dose complète de 0 gr. 10.

La mesure du débit respiratoire a été faite entre la cinquième et la dixième minute qui ont suivi l'injection sous-cutanée ou intramusculaire ; ce moment correspond à un effet physiologique constatable : la dilatation de l'artère rétinienne.

Pour l'administration intraveineuse, la mesure du débit a été faite pendant les trois minutes qu'a duré l'injection et aussi les trois minutes suivantes ; cette période correspond à un moment où l'on observe un effet physiologique précis : la chute de la pression artérielle mesurée avec l'appareil de Vaquez, et qui a été,

chez nos trois sujets, de 2 cmc. de mercure, aussi bien pour la tension maxima que pour la minima.

Dans le tableau de nos résultats complets que nous présentons ci-contre, les chiffres du débit respiratoire ne sont pas corrigés par rapport à la température et à la pression atmosphérique,

| N <sup>os</sup> des expériences  | Injections sous-cutanées et injections intramusculaires | Doses   | Débit | CO <sup>2</sup> | O <sup>2</sup> | Quotient respiratoire apparent | Quotient respiratoire réel | Métabolisme basal |
|----------------------------------|---|---------|-------|-----------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------|
| 1                                | Mme LEB...  | cgr.    | 438   | 3,1             | 3,3            | 0,93                           | 0,911                      | + 8               |
|                                  | Poliomyélite.   | 20      | 473   | 2,7             | 3,1            | 0,87                           | 0,841                      | - 9               |
| 2                                | DUB..., N <sup>o</sup> 1.                               | 20      | 300   | 3,2             | 3,2            | 1                              | 0,991                      | - 10              |
|                                  | Épilepsie.  |         | 337   | 3,2             | 3,5            | 0,91                           | 0,888                      | + 8               |
| 3                                | DIJ...  | 20 + 20 | 384,6 | 4,2             | 5,3            | 0,79                           | 0,747                      | + 10,5            |
|                                  | Obésité.  |         | 462   | 3,85            | 4,35           | 0,885                          | 0,845                      | + 10,6            |
| <i>Injections intraveineuses</i> |   |         |       |                 |                |                                |                            |                   |
| 4                                | DUB..., N <sup>o</sup> 2.                               | 7       | 266   | 3,1             | 3,6            | 0,86                           | 0,828                      | - 14              |
|                                  | Épilepsie.  |         | 506   | 2,3             | 2,5            | 0,92                           | 0,90                       | + 13              |
| 5                                | Fou...  | 10      | 387   | 3               | 3,55           | 0,845                          | 0,81                       | + 10              |
|                                  | Polynévrite.  |         | 322,8 | 3,3             | 3,65           | 0,90                           | 0,876                      | - 5               |
| 6                                | DUB..., N <sup>o</sup> 3.                               | 10      | 347   | 2,95            | 3,45           | 0,85                           | 0,816                      | + 8               |
|                                  | Épilepsie.  |         | 505,2 | 2,25            | 2,45           | 0,91                           | 0,888                      | + 12              |

puisque les deux mesures ont été faites à quelques minutes d'intervalle, dans les mêmes conditions d'ambiance.

Les chiffres de CO<sup>2</sup> indiqués sont également portés, avant correction, par rapport à la différence de composition de l'air expiré.

Bien entendu, ces deux ordres de corrections ont été effectuées pour le calcul du métabolisme de base.

### 3. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Chez tous nos sujets, sauf le cinquième, *l'augmentation du débit respiratoire est frappante*. Dans un cas même (A. Dub..., n° 2), il est presque doublé.

Si nous mettons également à part le n° 5, qui se distingue toujours des autres, *la chute de la quantité d'acide carbonique éliminée* a été absolument constante. Le quotient respiratoire, par contre, n'a pas varié d'une manière régulière.

Quant aux variations du chiffre du métabolisme de base, elles restent comprises dans les limites ordinaires, puisque, même avec la technique la plus correcte, celle que nous employons, on admet qu'elles peuvent être de plus ou moins 10% par rapport à la normale.

Ces résultats méritent d'être complétés par une étude du métabolisme de base *une heure après* l'injection d'acétylcholine. C'est à ce moment, en effet, qu'on observe le maximum de chute du taux du glucose dans le sang.

Le professeur Marcel Labbé a récemment étendu ces recherches, avec la collaboration de Rubinstein. Ces dernières investigations ont bien mis en relief l'intéressante action des esters de la choline sur les échanges respiratoires.

### C. — EFFETS DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LES SÉCRÉTIONS

Connaissant les effets remarquables que possèdent, sur la motricité des muscles lisses, la choline et ses dérivés que nous étudions, nous avons cherché à connaître si cette action motrice n'était pas doublée de propriétés excito-sécrétoires.

#### 1. — ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE

Les travaux de E. Chabrol et de ses collaborateurs ont montré que l'effet de l'acétylcholine sur la *sécrétion biliaire* paraît nul.

## 2. — ACTION SUR LA SÉCRÉTION GASTRIQUE

Nous avons étudié, chez l'homme, l'influence éventuelle de l'acétylcholine sur la sécrétion gastrique. Nos premiers essais, commencés en 1928 avec Roger Even, ont été poursuivis, en 1929, à l'hôpital Saint-Antoine.

Entre temps, F. Turyn, de Varsovie, constatait, sous le contrôle de la radioscopie, les effets de l'acétylcholine sur le jeu du pylore, les comparait à ceux qu'entraîne toute excitation vagale forte, et publiait une observation d'un cas d'achylie gastrique traité par des injections d'acétylcholine.

Depuis lors, A. Allodi, de Turin, sans avoir pris connaissance des recherches que nous avons annoncées, mais non encore intégralement publiées, a rapporté les résultats de son expérimentation sur le même sujet.

Cet auteur, après tubage à jeun, injecte 0 gr. 20 d'acétylcholine par voie sous-cutanée. Il prélève des échantillons de suc gastrique de quart d'heure en quart d'heure, pendant une heure à une heure et demie. Il compare les résultats obtenus chez chaque malade à ceux que fournissent le simple tubage à jeun et le prélèvement à la suite du repas d'Ewald ou après histamine, selon la technique de Carnot et Libert.

Opérant sur deux catégories de malades, les uns normaux ou hyperchlorhydriques, les autres hypochlorhydriques, il constate que :

1° L'acétylcholine augmente l'acidité totale et l'acide chlorhydrique libre.

2° Cette action paraît maxima entre quarante-cinq et soixante minutes après l'injection.

3° L'augmentation de l'acidité est toujours moins importante que celle qui est obtenue avec l'histamine.

4° Cet effet paraît surtout net chez les hypochlorhydriques, de sorte que l'auteur propose l'emploi de l'acétylcholine comme moyen thérapeutique susceptible de relever la sécrétion acide de ces sujets, et, vraisemblablement, d'exciter leur motricité gastrique, souvent également déficiente.

Ultérieurement, l'un de nous faisait allusion, à nouveau, aux recherches que nous avons entreprises et que nous nous proposons de publier sur le même sujet (1).

Entre temps, G. Faroy et R. Deron apportaient les résultats des travaux qu'ils avaient poursuivis parallèlement, chez l'homme, sur cette question.

Ils déposaient deux ordres de conclusions :

1° L'action *immédiate* d'une injection intramusculaire unique de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 d'acétylcholine est très minime ; elle ne déclenche pas une sécrétion acide supérieure à celle que provoque le simple séjour prolongé de la sonde d'Einhorn.

2° Les effets à *distance* d'une, ou mieux, de plusieurs séries de 12 à 15 injections d'acétylcholine sont, par contre, très importants :

a) La sécrétion acide, explorée au moyen du tubage à l'histamine avant et après la série d'injections, *est toujours notablement relevée*, tant chez les sujets normaux que chez les hypochlorhydriques.

b) L'hypochlorhydrie est très particulièrement influencée par le traitement prolongé à l'acétylcholine, « qui paraît devoir être considérée comme le traitement de choix ».

c) Après une ou plusieurs séries d'injections, une sécrétion normale peut être rétablie. Il y a, à la fois, *prolongation de la sécrétion* après histamine, et *élévation du taux d'acidité*. Selon les cas, « prédominent la flèche ou la durée », l'allongement de la sécrétion étant considéré comme le phénomène le plus favorable.

d) Dans l'anachlorhydrie, l'acétylcholine ne réveille souvent aucune sécrétion ; elle sert simplement, en pareil cas, *de critérium* permettant, mieux que l'histamine, de distinguer les achyliques vrais, qui n'ont aucune réaction sécrétoire, et les achyliques relatifs, dont la sécrétion se relève progressivement.

\* \* \*

Les résultats de notre expérience personnelle s'accordent, dans

1) Maurice VILLARET : *Presse Médicate*, 25 avril 1931.

l'ensemble, avec ces constatations, dont elles diffèrent cependant sur un certain nombre de points précis.

Notons, tout d'abord, que nous nous sommes attachés surtout à étudier *l'effet immédiat* d'une injection d'acétylcholine sur des sujets présentant ou non une affection de l'estomac. Nous avons peu pratiqué le traitement prolongé par l'acétylcholine chez des malades atteints d'une insuffisance sécrétoire de la muqueuse gastrique; nous connaissons donc mal les effets de cette thérapeutique, si complètement étudiée par MM. Faroy et Deron. Par contre, nous avons tenté de nous faire une idée précise de l'action physiologique que peut posséder l'acétylcholine sur la sécrétion de l'estomac, au cours d'une seule expérience, suffisamment prolongée, après une injection unique.

Il existe dans les constatations de G. Faroy et R. Deron certains éléments difficiles à interpréter, qui n'ont pas échappé, d'ailleurs, à ces auteurs.

Il est curieux, en effet, de faire remarquer que, d'après ceux-ci, l'action de chaque administration d'acétylcholine, prise en particulier, est inappréciable, ainsi qu'ils l'ont observé, alors que l'effet excito-sécrétoire d'une série complète d'injections se montre très puissant. On comprend mal que l'addition de nombreuses doses puisse aboutir à un résultat thérapeutique remarquable, si l'effet de chacune demeure nul.

C'est justement sur ce point que nos constatations s'écartent de celles de G. Faroy et R. Deron.

\* \* \*

Nous avons conduit nos recherches de la façon suivante :

1<sup>o</sup> Nous avons opéré sur trois groupes de patients différents : individus possédant une muqueuse gastrique sensiblement normale; malades hyperchlorhydriques; sujets hypo ou anachlorhydriques.

2<sup>o</sup> Les tubages ont été pratiqués à la sonde d'Einhorn, le liquide de sécrétion étant aspiré de quart d'heure en quart d'heure. Le volume de ces prises fractionnées, leur acidité, totale et chlorhydrique, déterminée pour chacune d'elles, nous ont per-

mis d'établir les courbes de sécrétion que nous reproduisons.

3° MM. Garin, Roger Froment, Amic et Delorme ayant signalé l'existence d'une sécrétion gastrique provoquée par simple présence d'une sonde d'Einhorn dans les voies digestives, pour éviter cette cause d'erreur, nous avons fait précéder la plupart de nos essais de la détermination de la courbe de sécrétion liée à l'introduction de la sonde.

4° Nous avons opéré comparativement avec l'action obtenue par l'histamine (P. Carnot, Henri Bénard et Bouttier).

De sorte que, pour chaque cas étudié, trois épreuves ont été pratiquées, à des jours différents :

La première établit la sécrétion provoquée par la présence du tube d'Einhorn seule.

La deuxième enregistre la sécrétion obtenue dans les mêmes conditions, avec, en plus, une injection sous-cutanée de 0 gr. 40 d'acétylcholine administrée au moment de l'introduction du tube.

La troisième substitue simplement à l'injection d'acétylcholine celle de 1 mgr. d'histamine, toutes conditions étant égales d'ailleurs.

Cette technique, qui paraît préférable, n'a, cependant, pas été suivie pour toutes nos observations : plusieurs de nos graphiques représentent, dans leur première partie, la sécrétion liée à la seule présence du tube ; puis, une injection d'acétylcholine étant faite, la deuxième partie de la courbe reproduit les modifications consécutives de la sécrétion.

5° Il faut insister sur la nécessité de laisser longuement le tube en place et de poursuivre l'examen de la sécrétion *au moins pendant trois heures* après l'injection dont on veut connaître l'effet.

\* \* \*

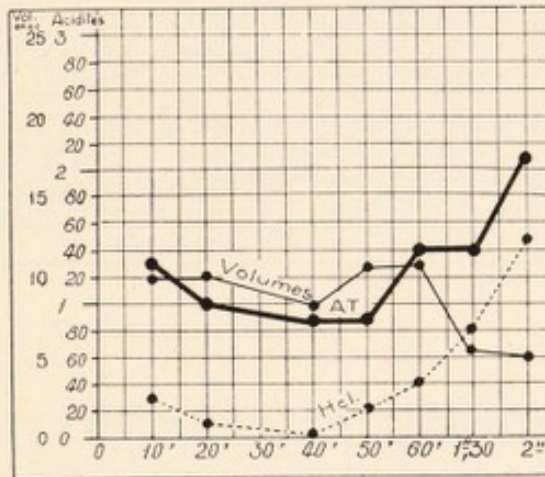
Les douze cas dont nous apportons l'étude comprennent :  
cinq sujets sensiblement normaux,  
trois hyperchlorhydriques,  
quatre hypo ou anachlorhydriques.

Voici les résultats de nos recherches, qui sont résumées dans les tableaux suivants :

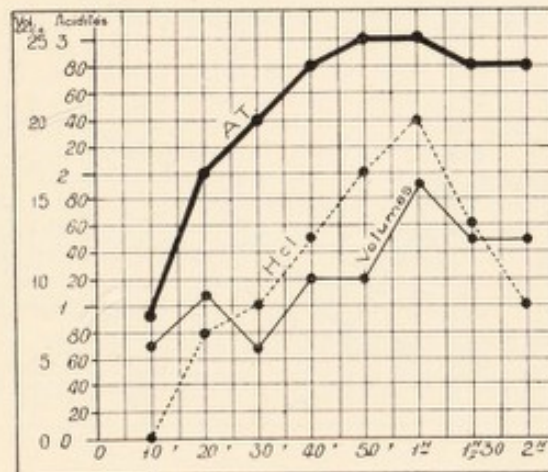
GROUPE I. — SUJETS NORMAUX OU SUBNORMAUX

OBSERVATION A. — M. B..., 47 ans. Salle Aran, n° 3.  
Pas de troubles digestifs.

Le 10-VII-1929.  
Liquide à jeun :  
Volume..... 50 cmc.  
HCl ..... 0  
Acidité totale (AT). 0,70.  
Injection sous-cutanée de 0 gr. 20  
d'acétylcholine.



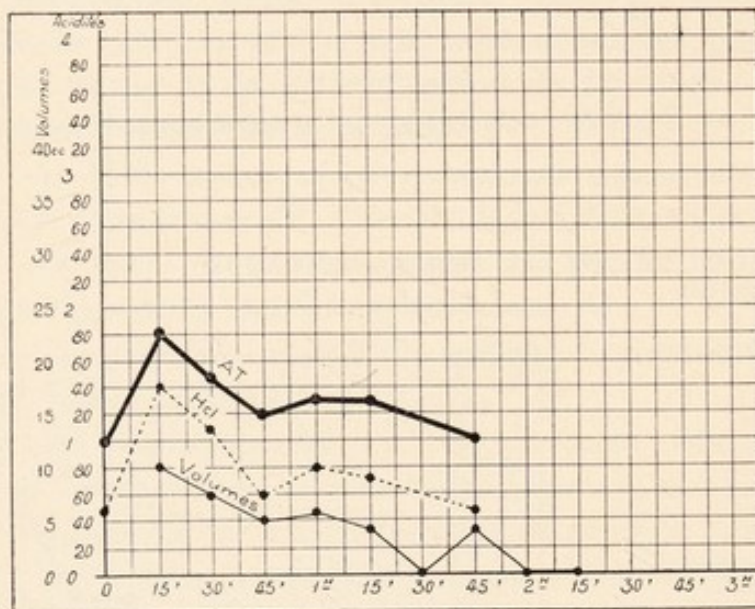
Le 13-VII-1929.  
Liquide à jeun :  
Volume..... 14 cmc.  
HCl ..... 0  
Acidité totale (AT). 0,60  
Injection sous-cutanée de 1 mgr.  
d'histamine.



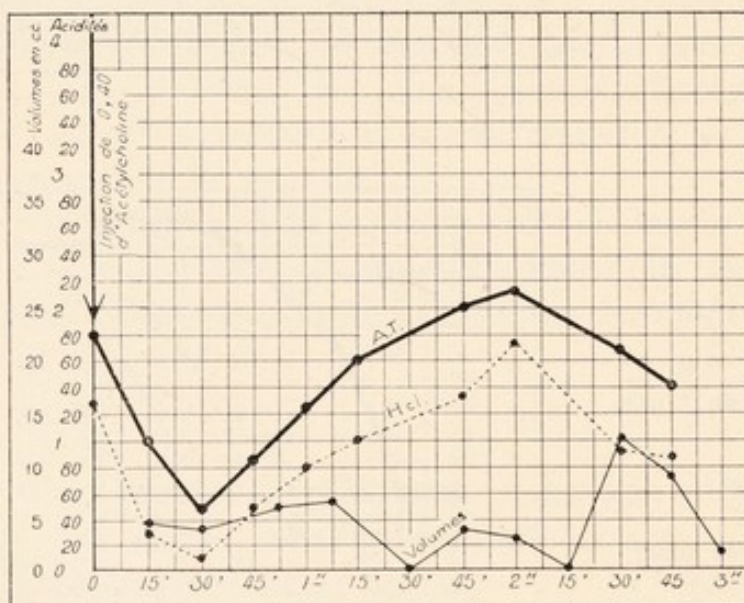
Le 15-VII-1929.  
Après repas d'Ewald :  
Volume..... 45 cmc.  
HCl ..... 0,40  
Acidité totale (AT). 1,50

OBSERVATION B. — M. G..., 36 ans. Salle Aran, n° 10.

Syndrome adhérentiel du carrefour sous-hépatique. Lithiase ancienne, appendicectomie. Pas de troubles gastriques.

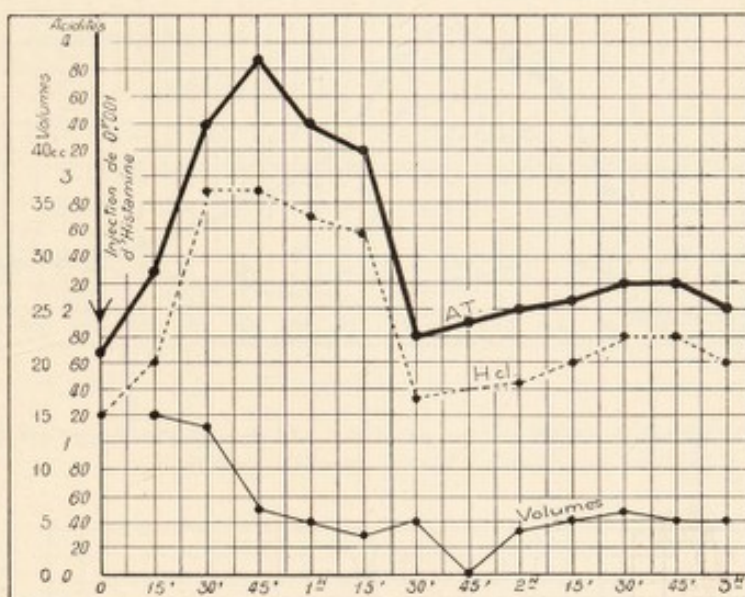


Le 13-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 12 cmc.  
Sécrétion gastrique  
due à la simple présence  
du tube d'Einhorn.



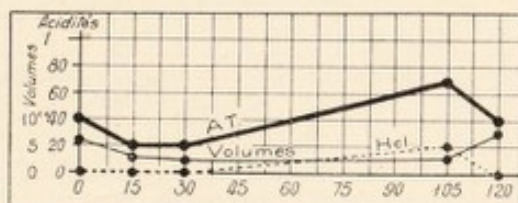
Le 14-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 22 cmc.  
Injection intramusculaire  
de 0 gr. 40 d'acétylcholine.

Le 15-X-1929.  
 Tubage à jeun :  
 Volume : 11 cmc.  
 Injection sous-cutanée de 1 mgr. d'histamine.

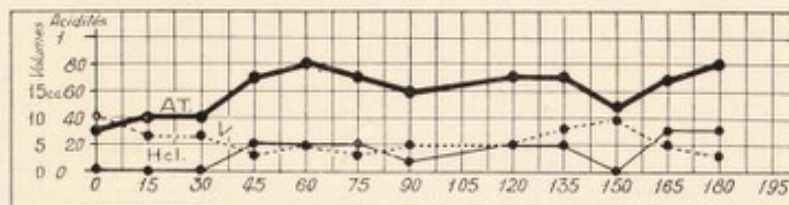


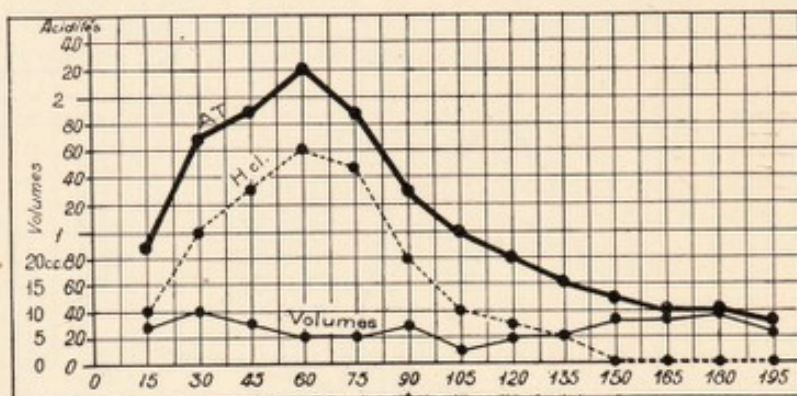
OBSERVATION C. — M. G..., 37 ans. Salle Aran, n° 26.  
 Gastrite éthylique.

Le 3-XI-1929.  
 Tubage à jeun : sécrétion gastrique due à la seule présence du tube d'Einhorn.



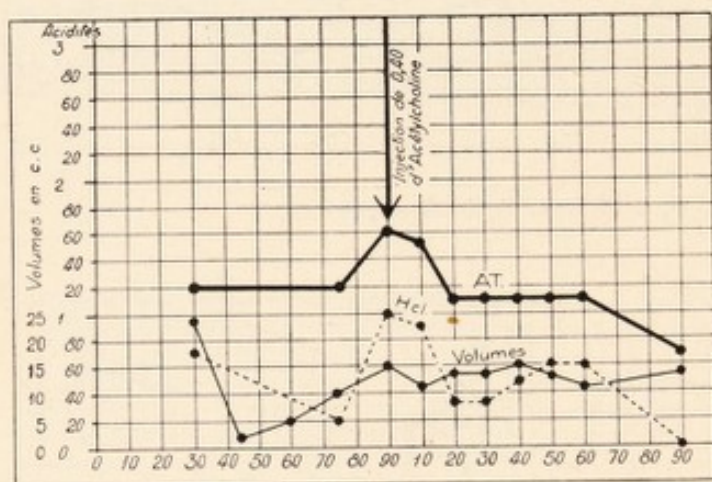
Le 4-XI-1929.  
 Tubage après injection intramusculaire de 0 gr. 40 d'acétylcholine.





Le 6-XI-1929.  
Tubage après  
injection sous-cu-  
tanée de 0 gr. 001  
d'histamine.

OBSERVATION D. — M. Ch..., 36 ans. Salle Aran, n° 4.  
Coliques de plomb. Aucun trouble gastrique.

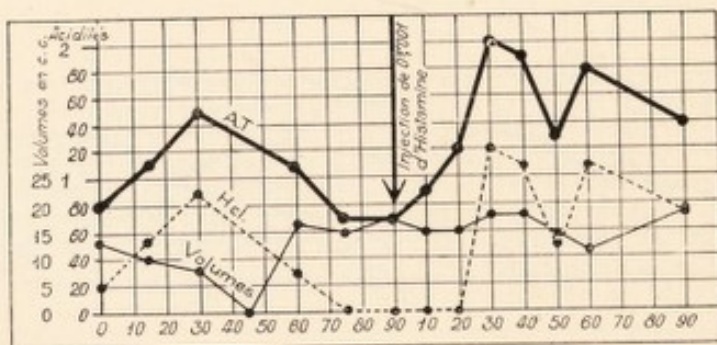


Le 9-X-1929.

La première moitié de  
la courbe relate le vo-  
lume et l'acidité de la  
sécrétion gastrique due  
à la seule présence de la  
sonde d'Einhorn.

Au bout d'1 h. 1/2 on  
injecte dans le muscle  
0 gr. 40 d'acétylcholine.

La courbe du volume  
et de l'acidité est prise  
encore pendant 1 h. 1/2  
après cette injection.



Le 10-X-1929.

Mêmes conditions de  
technique.

On injecte, au lieu  
d'acétylcholine, 1 mgr.  
d'histamine.

OBSERVATION E. — M<sup>me</sup> V..., 47 ans. Salle Andral, n° 15.  
Aucun trouble digestif.

Le 18-VI-1929.

Tubage à jeun : Volume ..... 3 cmc.  
HCl ..... 0  
Acidité totale..... 0,50

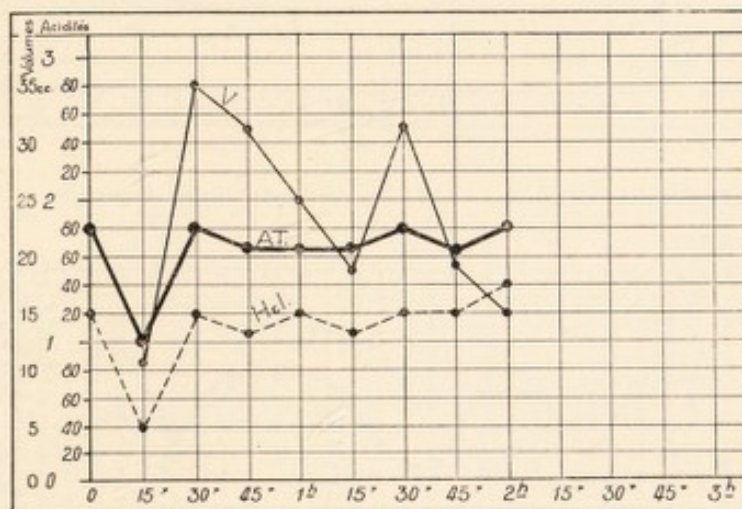
Tubage après injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'acétylcholine :

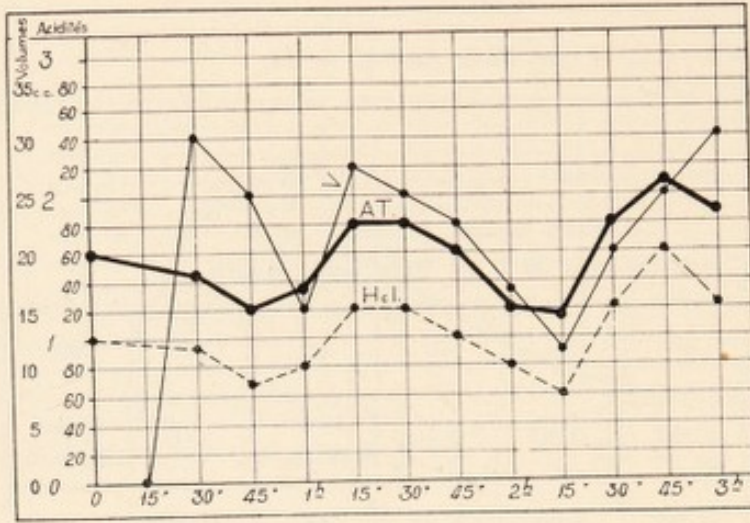
| MINUTES . . .  | 10   | 20   | 30   | 40   | 50                     | 60   | 90                     |
|----------------|------|------|------|------|------------------------|------|------------------------|
| HCl . . . . .  | 0    | 0,40 | 0,50 | 0,10 | liquide<br>insuffisant | 0    | liquide<br>insuffisant |
| Acidité totale | 0,80 | 1,20 | 1,30 | 0,80 | id.                    | 0,40 | id.                    |

GROUPE II. — SYNDROMES ULCÉREUX

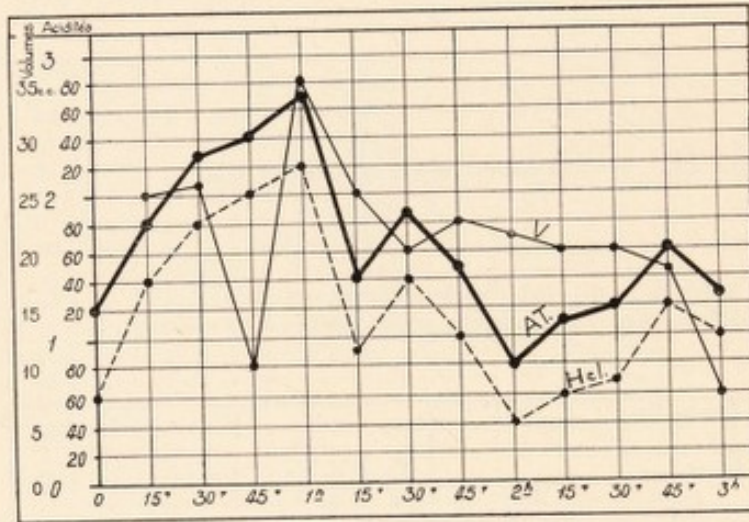
OBSERVATION A. — M<sup>me</sup> D..., 44 ans. Salle Andral, n° 20.  
Sténose du pylore au début, par ulcère juxta-pylorique.

Le 11-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 90 cmc.  
Sécrétion gastrique  
liée à la simple présence du tube d'Einhorn.





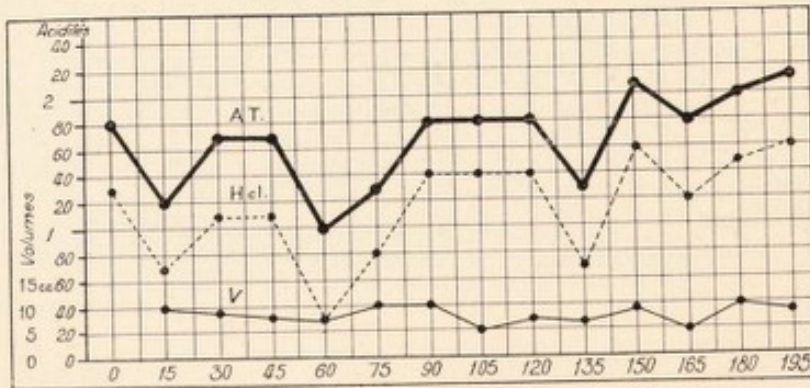
Le 12-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 50 cmc.  
Injection intra-  
musculaire de 0 gr. 40  
d'acétylcholine.



Le 14-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 45 cmc.  
Injection de 1 mgr.  
d'histamine sous la  
peau.

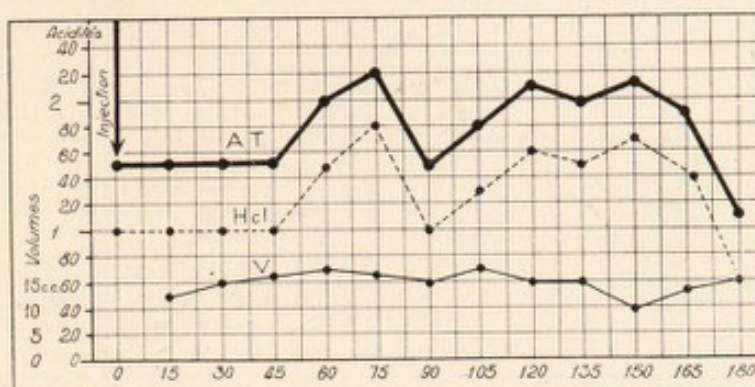
OBSERVATION B. — M. B..., 47 ans. Salle Aran, n° 16.

Ulcère du bulbe.

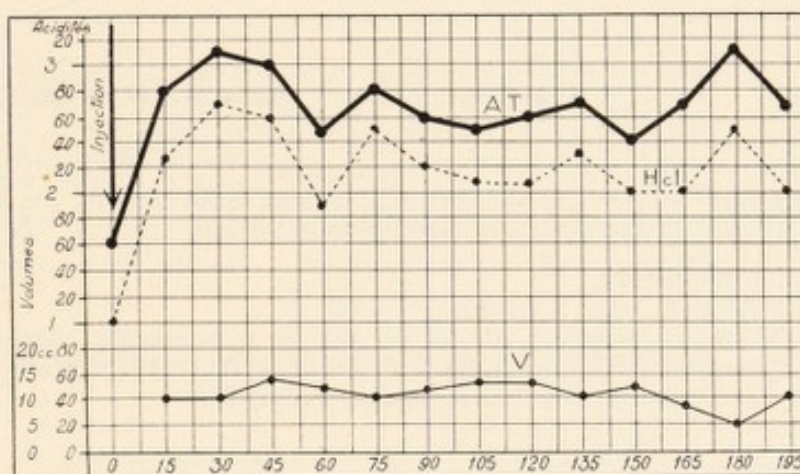


Le 18-X-1929.  
Tubage à jeun :  
Volume : 80 cmc.  
Sécrétion gas-  
trique par simple  
présence du tube  
d'Einhorn.

Le 19-X-1929.  
 Tubage à jeun :  
 Volume : 75 cmc.  
 Injection intra-  
 musculaire de 0 gr. 40  
 d'acétylcholine.



Le 21-X-1929.  
 Tubage à jeun :  
 Volume : 50 cmc.  
 Injection sous-  
 cutanée de 1 mgr.  
 d'histamine.



OBSERVATION C. — M. K..., 44 ans. Salle Aran, n° 1.  
 Ulcère du duodénum.

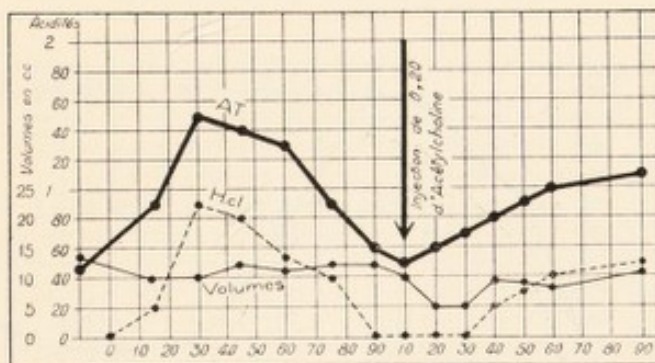
Le 11-X-1929.

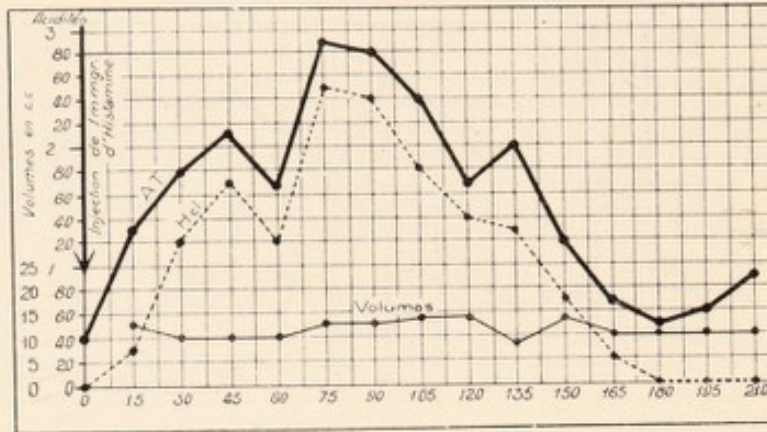
Tubage à jeun : Volume :  
 40 cmc.

La première partie de la  
 courbe (pendant 1 h. 1/2)  
 enregistre le volume et l'aci-  
 dité de la sécrétion provo-  
 quée par la seule présence  
 du tube d'Einhorn.

Au bout d'1 h. 1/2, on  
 administre 0 gr. 20 d'acétyl-  
 choline en injection intra-  
 musculaire.

La deuxième partie de la  
 courbe enregistre de nou-  
 veau, pendant 1 h. 1/2, les caractères du liquide retiré toutes les 10 minutes.





Le 12-X-1929.  
 Tubage à jeun :  
 Volume.. 70 cmc.  
 HCl..... 0  
 Acidité  
 totale.. 0,40  
 Injection sous-  
 cutanée de 1 mgr.  
 d'histamine.

### GROUPE III. — ANACHLORHYDRIES

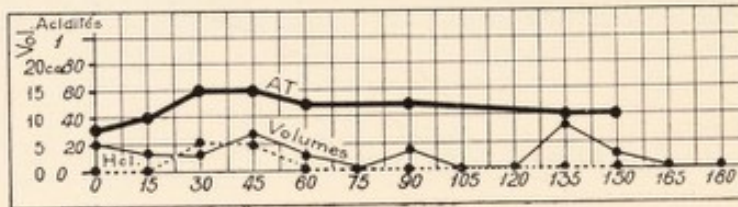
OBSERVATION A. — M<sup>me</sup> G..., 49 ans. Salle Andral, n° 5.  
 Ulcère du bulbe ancien. Néoplasme probable.

Le 20-X-1929.

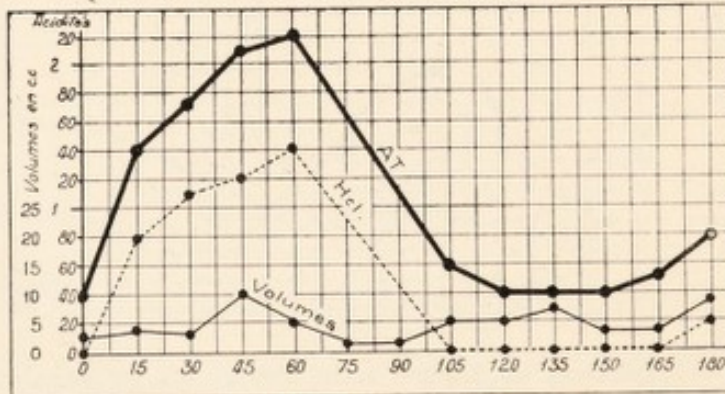
Tubage à jeun : volume : 5 cmc.

Sécrétion gastrique provoquée par la présence du tube d'Einhorn.

Quantités de liquide retirées de 1/4 d'heure en 1/4 d'heure inférieures à 5 cmc.  
 et ne permettant pas le dosage de l'acidité.



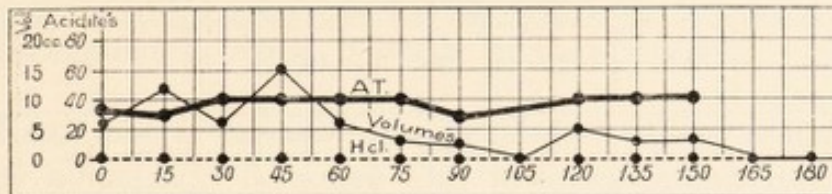
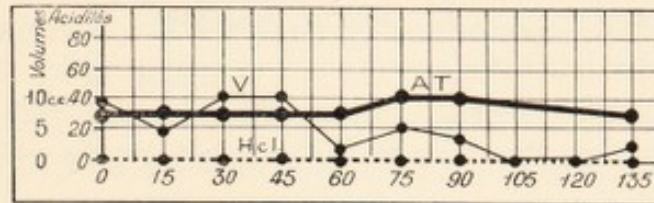
Le 21-X-1929.  
 Tubage à jeun :  
 Volume : 5 cmc.  
 Injection intra-  
 musculaire de 0 gr. 40  
 d'acétylcholine.



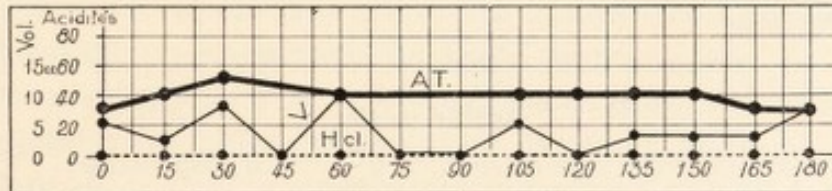
Le 23-X-1929.  
 Tubage à jeun.  
 Volume : 3 cmc.  
 Injection sous-  
 cutanée de 1 mgr.  
 d'histamine.

OBSERVATION B. — M<sup>me</sup> P..., 54 ans. Salle Andral, n° 11.  
Cancer de l'estomac.

Le 24-X-1929.  
Tubage à jeun.  
Sécrétion gastrique due  
à la seule présence du tube  
d'Einhorn.



Le 26-X-1929.  
Tubage après injection intramusculaire de 0 gr 40 d'acétylcholine.



Le 29-X-1929.  
Tubage après injection de 0 gr. 001 d'histamine.

OBSERVATION C. — M<sup>me</sup> Au..., 45 ans. Salle Andral, n° 11.  
Cancer de la face antérieure et du fond de l'estomac.

Le 20-VI-1929.

Tubage à jeun : Volume ..... 50 cmc.  
HCl ..... 0  
Acidité totale..... 0,20

Tubage après injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'*acétylcholine* :

|                   |                     |    |    |      |      |      |      |
|-------------------|---------------------|----|----|------|------|------|------|
| MINUTES . . . . . | 10                  | 20 | 30 | 40   | 50   | 60   | 90   |
| HCl . . . . .     | liquide insuffisant |    |    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Acidité totale.   | id.                 |    |    | 0,20 | 0,30 | 0,40 | 0,30 |

Le 28-VI-1929.

Tubage à jeun : Volume . . . . . 45 cmc.  
 HCl . . . . . 0  
 Acidité totale . . . . . 0,20

Tubage après injection sous-cutanée de 1 mgr. d'*histamine* :

|                  |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| MINUTES. . . . . | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | 90   |
| HCl . . . . .    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Acidité totale.  | 0,30 | 0,60 | 0,50 | 0,50 | 0,40 | 0,30 | 0,20 |

*OBSERVATION D.* — M. Aust..., 58 ans. Salle Aran, n° 15.

Entre à l'hôpital pour crises gastriques au cours d'un tabes fruste.  
 Estomac radiologiquement normal.

Le 15-VI-1929.

Tubage à jeun : Volume . . . . . 5 cmc.  
 HCl . . . . . 0  
 Acidité totale . . . . . 0,40

Tubage après injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'*acétylcholine* :

|                   |      |      |                     |    |      |      |      |
|-------------------|------|------|---------------------|----|------|------|------|
| MINUTES . . . . . | 10   | 20   | 30                  | 40 | 50   | 60   | 90   |
| HCl . . . . .     | 0    | 0    | liquide insuffisant |    | 0    | 0    | 0    |
| Acidité totale.   | 0,30 | 0,30 | id.                 |    | 0,20 | 0,20 | 0,20 |

1° Tout d'abord, une remarque générale peut être faite : la *sécrétion gastrique*, signalée par Garin et Froment, et qui est *pro-*

voquée par la seule présence du tube d'Einhorn, est très réelle. Elle se caractérise par :

une augmentation nette de l'acidité totale;

l'apparition ou l'augmentation du taux de l'HCl libre.

Ce cycle sécrétoire est *précoce*; il survient quinze minutes environ après l'introduction de la sonde.

Il prend fin rapidement, approximativement après quarante-cinq minutes ou une heure. *Son maximum se place à peu près à la trentième minute.*

Par conséquent, il est nécessaire de toujours tenir compte de cette sécrétion dans toute étude du chimisme gastrique à l'aide de la sonde d'Einhorn.

La durée limitée de ce phénomène réflexe permet d'éliminer assez facilement la cause d'erreur qu'il représente.

2° Dans notre *premier groupe d'observations (sujets sensiblement normaux)*, l'examen des courbes sécrétoires permet les conclusions suivantes :

a) l'injection, sous-cutanée ou intramusculaire, d'une dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 d'acétylcholine provoque une *sécrétion gastrique active, distincte de celle que détermine l'excitation réflexe par le tube d'Einhorn.*

b) Il y a élévation plus ou moins grande de l'acidité totale, augmentation ou apparition de l'HCl libre.

c) Ces résultats ne sont peut-être pas constants. Ils sont particulièrement nets pour l'observation B (v. p. 224), où le tracé ascendant de la sécrétion après acétylcholine s'oppose à la courbe descendante après simple tubage : la quantité obtenue dans ce dernier cas s'abaisse rapidement, dès la fin du premier quart d'heure.

Par contre, dans l'observation D (v. p. 226), la sécrétion après acétylcholine n'apparaît pas différente de celle que détermine la sonde. Il est à noter que, dans ce cas, l'action réflexe par présence du tube d'Einhorn et l'effet de l'acétylcholine étant enregistrés sur une seule courbe, l'étude n'a été *poursuivie que pendant une heure et demie* après l'injection. Or, nous verrons que ce délai est probablement insuffisant.

d) L'augmentation du chiffre de l'acidité totale ne peut servir, en effet, à elle seule, de caractéristique pour la sécrétion gastrique après acétylcholine. Cette élévation, parfois notable (2 gr. 20 dans l'observation B), supérieure, en général, à celle mesurée pour la sécrétion réflexe, *est, cependant, toujours très nettement inférieure aux taux constatés après injection d'histamine.*

e) Par contre, ce qui paraît être particulier à la sécrétion acétylcholinique, *c'est son horaire.*

Il s'agit d'un *phénomène tardif*. Il n'apparaît pas avant soixante minutes, environ. Son maximum se place entre deux heures et deux heures et demie après l'injection (voir groupe I, observations B et C, pp. 224 et 225; voir aussi observation A, où, l'épreuve ayant été trop tôt arrêtée (deux heures après l'injection), la courbe sécrétoire est coupée en pleine ascension (p. 223)). A ce propos, nous ne pouvons pas ne pas rapprocher ce tracé de ceux représentés par G. Faroy et R. Deron (obs. M<sup>me</sup> N..., fig. 3 et 4), qui servent à montrer le défaut d'action immédiate d'une injection d'acétylcholine, et où la courbe des acidités totale et chlorhydrique est, de même, interrompue après une heure et demie, au moment où elle commence à s'élever.

Par conséquent, *le début retardé, la prolongation durable de l'effet* nous paraissent être *les éléments caractéristiques* de la sécrétion gastrique provoquée par l'administration d'acétylcholine. Son caractère tardif explique qu'elle ait pu passer inaperçue, et Allodi, qui a constaté son existence, ne paraît pas en avoir saisi la phase la plus active, puisqu'il place son maximum entre 45 et 60 minutes après l'injection.

3° Pour le deuxième groupe de nos observations (*syndromes ulcéreux avec hyperchlorhydrie*), nous n'avons pu, par contre, mettre en évidence l'action de l'acétylcholine comme nous venons de l'exposer chez des sujets sensiblement normaux. Dans nos trois cas, la sécrétion réflexe par présence de la sonde d'Einhorn a toujours été très considérable chez ces malades, dont la muqueuse gastrique est particulièrement irritable : non seulement elle atteint un taux d'acidité élevé, mais elle se montre, également, bien plus durable

que sur l'individu normal (voir surtout groupe II, observation B, pp. 228 et 229).

Dans ces conditions, le tubage après acétylcholine n'a révélé, pour aucune de nos trois observations, un effet plus marqué que le précédent en intensité ou en durée. Il est certain que, en ce qui concerne ces cas, *rien ne permet de distinguer la sécrétion acétylcholinique de la sécrétion réflexe.*

Constatons, de plus, que, ici encore, l'action de l'histamine a droit, par son intensité, à une place à part, sans comparaison avec les résultats précédents.

Notre travail était sous presse lorsqu'a paru l'étude de Pr. Merklen, J. Kabaker et J. Warter, dans laquelle les auteurs ont, eux aussi, non seulement constaté cette curieuse absence d'action de l'acétylcholine en cas d'hyperchlorhydrie, mais signalent même l'apparition d'un effet inverse, d'une diminution de l'acidité provoquée en pareil cas par l'acétylcholine. Bien plus, Pr. Merklen et ses collaborateurs ont étudié comparativement le pouvoir peptique et l'acidité du suc gastrique; ils pensent trouver là une distinction entre les réactions des ulcéreux et celles des hyperchlorhydriques simples: dans les deux cas l'acidité demeure indifférente, ou est nettement diminuée après acétylcholine; mais, chez les premiers, le pouvoir peptique reste parallèle à l'acidité, alors que, pour les seconds, il s'élèverait dans le temps même où s'abaisse l'acidité.

Tout récemment, enfin, F. Gebhardt et J. Klein ont insisté sur la sécrétion aqueuse de l'estomac provoquée par l'acétylcholine, et Loeper et Olivier ont observé que l'acétylcholine excite la sécrétion du mucus tout en inhibant la leucopédèse.

4° Dans notre *troisième groupe* d'observations (*hypo ou anachlorhydries*), nous avons étudié quatre malades, dont trois présentaient une anachlorhydrie néoplasique.

Pour deux cas de cancer gastrique (groupe III, observations B et C, p. 231), l'acétylcholine n'a déterminé aucune sécrétion chlorhydrique, non plus que l'histamine. Ces faits s'accordent avec ceux que G. Faroy et R. Deron ont observés, après traitement prolongé par l'acétylcholine. Ils autorisent, comme l'ont proposé ces auteurs,

*l'emploi de l'acétylcholine comme moyen de discrimination entre les anachlorhydries vraies et les relatives.* G. Faroy et Deron pensent même que le test à l'acétylcholine est supérieur, dans ce cas particulier, à l'épreuve à l'histamine, « puisque le suc d'histamine lui-même peut avoir son taux chlorhydrique relevé après les injections d'acétylcholine ».

Une de nos constatations, cependant, apporte une légère discordance à ce point de vue (groupe III, observation A, p. 230). Dans ce cas de cancer du pylore probable, mais non vérifié, greffé sur un ulcère ancien, l'acétylcholine n'a, en effet, réveillé aucune sécrétion chlorhydrique alors que l'histamine a fait apparaître un taux d'HCl de 1,20.

\* \* \*

*En résumé,* nous pensons pouvoir tirer de nos observations les conclusions suivantes :

1° *Chez les sujets normaux,* l'acétylcholine, injectée par voie musculaire à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 40, détermine une sécrétion gastrique active.

a) Le taux d'acidité de celle-ci, modéré, se place entre celui de la sécrétion réflexe et celui du suc histaminique ; ce dernier lui est toujours très notablement supérieur.

b) La caractéristique essentielle de cette sécrétion est *son horaire tardif*. D'apparition lente, elle est prolongée, se poursuivant deux heures et demie à trois heures après l'injection.

La sécrétion réflexe, au contraire, est nettement plus précoce ; elle a pris fin lorsque la sécrétion acétylcholinique commence.

La sécrétion histaminique, très différente par son intensité, a également un horaire distinct d'apparition : très précoce, le tracé de sa courbe décrit une flèche accentuée ; elle est, en général, bien plus passagère que la sécrétion acétylcholinique.

En somme, *taux modéré de l'acidité, prolongation plus grande de l'effet, qui est d'ailleurs tardif,* ces conditions expliquent peut-être les heureux résultats thérapeutiques observés par G. Faroy et R. Deron grâce à l'emploi de l'acétylcholine chez les hypochlorhydriques.

2° Par contre, l'acétylcholine, qui paraît agir d'autant plus

efficacement que le taux chlorhydrique est le plus insuffisant (Allodi, Faroy), *semble être inactive lorsqu'il existe de l'hyperchlorhydrie.*

3° Dans les cas d'*anachlorhydrie*, enfin, son injection peut constituer un test de diagnostic intéressant, permettant de distinguer, comme avec l'histamine, les anachlorhydries vraies des relatives.

### 3. — ACTION SUR LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE

En se basant sur les constatations expérimentales sur l'animal que nous avons publiées avec la collaboration de M. Roger Even, Félix Turyn a employé les injections sous-cutanées d'acétylcholine pour étudier, par tubage duodéal, la sécrétion pancréatique chez l'homme. Il a observé, sous l'influence de ce médicament, une augmentation considérable du flux pancréatique, vérifiée par le dosage des ferments dans le suc recueilli par la sonde d'Einhorn.

### 4. — ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE SUR LA GLYCÉMIE

De très nombreux chercheurs se sont attachés, dans ces dernières années, à l'étude des effets des poisons du système nerveux végétatif sur le métabolisme des hydrates de carbone; en particulier, les excitants du parasympathique, dont certains esters de la choline constituent le prototype, ont été explorés dans ce sens.

Les résultats obtenus *chez les animaux* sont assez discordants suivant les auteurs. D'après A. Bornsteiner, Vogel, l'acétylcholine, ainsi que la choline, augmenteraient la glycémie.

Nous avons vu que, tout au moins pour certains animaux, les recherches actuellement en cours dans notre laboratoire semblent bien montrer qu'il en est ainsi.

Par contre, *chez l'homme*, la choline et ses esters vagomimétiques paraissent plutôt diminuer la glycémie.

Dès 1923, K. Dresel et H. Zemmin ont constaté que, sur le sujet sain aussi bien que chez le diabétique, l'injection sous-cutanée de choline abaissait le taux du sucre sanguin.

L'un d'entre nous a repris ces recherches avec MM. Marcel Labbé et Fl. Nepveux.

Depuis ces études, Juan Jacobo, Spangenberg et Luys Munist ont observé chez leurs malades, après le traitement acétylcholinique, une baisse régulière de la glycémie.

Enfin, tout récemment F. Turyn nous faisait part de ses recherches effectuées en Pologne, et d'après lesquelles, non seulement le taux du sucre sanguin du sujet à jeun se trouvait abaissé, mais encore l'hyperglycémie alimentaire partiellement entravée sous l'influence de l'acétylcholine.

Tous ces résultats nous semblent donc suffisamment concordants pour que nous puissions admettre que, dans les conditions où nous sommes placés, l'acétylcholine diminue nettement la glycémie chez l'homme.

### B. — ÉTUDES SUR LES EFFETS DE LA MÉTHYLACÉTYLCHOLINE CHEZ L'HOMME

Nous avons déjà, dans notre exposé chimique et pharmacodynamique, attiré l'attention sur les remarquables propriétés de la méthylacétylcholine. Celles-ci avaient été d'emblée mises en évidence dans l'admirable mémoire de Reid Hunt consacré aux esters de la choline. Cet auteur avait été frappé par l'action hypotensive considérable de la méthylacétylcholine qui, même en injection intraveineuse, dépasse largement celle de l'acétylcholine. Il avait remarqué également son effet myotique en instillations oculaires, établissant ainsi du premier coup les deux propriétés essentielles de cette substance : son pouvoir vaso-dilatateur et son action excitante du para-sympathique.

Au cours de ces dernières années, nous avons largement complété les recherches du pharmacologue américain. C'est ainsi que nous avons pu montrer que la méthylacétylcholine, de même que le bromure de bromocholine, agit encore sur la pression artérielle de l'animal lorsqu'elle est introduite directement dans le jéjunum et se trouve ainsi absorbée par la paroi intestinale (v. p. 56). Nous avons établi que, même par voie intestinale, la méthylacétylcholine produit encore des phénomènes vaso-moteurs rythmiques très voisins de ceux déclenchés par l'acétylcholine.

Avec S. de Sèze, nous avons signalé les modifications apportées dans les effets cardio-vasculaires de l'embolie cérébrale sur le chien qui a antérieurement reçu une dose suffisante de méthylacétylcholine.

D'autre part, avec M. Jean Gallois, nous avons consacré un mémoire aux effets oculaires de cet intéressant dérivé cholinique. Nous avons montré qu'en instillations conjonctivales, la méthylacétylcholine déterminait rapidement un myosis intense et que, fait très intéressant, seule de tous les myotiques actuellement connus, elle arrivait à vaincre aisément la dilatation pupillaire provoquée par l'éphédrine.

*Nous avons, en fin, expérimenté pour la première fois, chez l'homme, les effets tensionnels de la méthylacétylcholine.*

Dans ce but, nous avons injecté ce corps, par voie sous-cutanée, chez des *sujets normaux*.

Il est indispensable, comme pour toutes les cholines à fonction ester, d'employer des solutions de méthylacétylcholine fraîchement préparées ou conservées dans des excipients anhydres. C'est la précaution que nous avons toujours observée.

Les doses administrées par voie sous-cutanée dans ces conditions ont été beaucoup plus faibles que celles qu'on a l'habitude d'employer avec l'acétylcholine. Alors qu'il est courant d'injecter 0 gr. 20 à 0 gr. 40 de cette dernière substance, nous avons été frappés par l'intensité des effets vasculaires, dès notre première tentative d'emploi chez l'homme auquel nous avons administré par voie sous-cutanée 0 gr. 025 de méthylacétylcholine. Le sujet qui avait reçu cette dose avait présenté une vive rougeur de la

face, assez différente d'ailleurs de celle déclenchée par l'histamine, et ne s'accompagnant pas, comme avec cette substance, de sensations de battements céphaliques et de migraine.

En même temps que se produit cette dilatation vasculaire importante, il se fait, du moins à ces doses, une certaine dilatation de l'artère rétinienne, qui est actuellement l'objet de recherches de la part de M<sup>me</sup> Schiff-Wertheimer. Enfin on assiste à une chute de la pression artérielle.

Nous ne rapporterons ici que nos expériences pratiquées chez des *sujets normaux*.

Nous présentons dans le tableau suivant les *modifications tensionnelles* ainsi provoquées par l'administration de méthyl-acétylcholine.

|                               | DATE        | DOSE DE MÉTHYL-ACÉTYLCHOLINE | PRESSIION ARTÉRIELLE  | INDICE OSCILLOMÉTRIQUE   |
|-------------------------------|-------------|------------------------------|---|--|
| M <sup>me</sup> CH.           | 18 / 4 / 32 | 0,01                         | avant l'inject. 15 × 8<br>15' après 14,5 × 8<br>1 h. après 16 × 9   | 2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub><br>2<br>2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>  |
|                               | 19 / 4 / 32 | 0,02                         | avant l'inject. 15 × 8<br>15' après 13,5 × 7<br>1 h. après 14 × 7<br>2 h. après 15 × 7,5                    | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>2<br>2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>                             |
| M <sup>me</sup> ZA.<br>42 ans | 8 / 4 / 32  | 0,01                         | avant l'inject. 14 × 10<br>15' après 13 × 10<br>1 h. après 12,5 × 9,5<br>2 h. après 13,5 × 10               | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> |
|                               | 9 / 4 / 32  | 0,02                         | avant l'inject. 14 × 10<br>15' après 12 × 8,5<br>1 h. après 12,5 × 9<br>2 h. après 14 × 10                  | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub><br>2<br>2<br>2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>   |
|                               | 12 / 4 / 32 | 0,02                         | avant l'inject. 13,5 × 9<br>15' après 12 × 9<br>1 h. après 14 × 9   |  |
|                               | 15 / 4 / 32 | 0,03                         | avant l'inject. 13,5 × 9<br>15' après 12 × 8<br>1 h. après 12 × 7<br>2 h. après 13 × 9<br>3 h. après 13 × 9 | 2<br>1,5<br>2<br>2<br>2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>  |

|                                | DATE        | DOSE DE MÉTHYL-<br>ACÉTYLCHOLINE | PRESSIION ARTÉRIELLE   | INDICE<br>OSCILLOMÉ-<br>TRIQUE |
|--------------------------------|-------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| M. St.<br>23 ans               | 30 / 4 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 11 × 6<br>10' après 10 × 5,5<br>1 h. après 10 × 6<br>2 h. après 11 × 6,5     | 3 ½<br>2 ½<br>2 ½<br>3         |
| M <sup>lle</sup> Ré.<br>22 ans | 26 / 3 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 12 × 7<br>10' après 11 × 7<br>1 h. après 10,5 × 6,5<br>2 h. après 11,5 × 7   | 2<br>2<br>2<br>2               |
| M <sup>lle</sup> He.           | 7 / 4 / 32  | 0,03                             | avant l'inject. 15 × 9<br>15' après 11 × 7<br>1 h. après 13 × 8                              | 4<br>3 ½<br>3 ½                |
| M <sup>me</sup> Fr.<br>70 ans  |             | 0,01                             | avant l'inject. 14 × 9<br>15' après 14 × 9<br>1 h. après 14 × 9                              | 2<br>2<br>2 ½                  |
| M. La.<br>22 ans               | 8 / 4 / 32  | 0,01                             | avant l'inject. 15 × 7<br>10' après 13 × 6<br>1 h. après 12,5 × 6<br>2 h. après 13,5 × 6,5   | 2,5<br>3<br>3<br>3             |
|                                | 9 / 4 / 32  | 0,02                             | avant l'inject. 11 × 6<br>10' après 10 × 5<br>1 h. après 11,5 × 6                            | 2,5<br>2<br>2 ¼                |
|                                | 12 / 4 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 12 × 7,5<br>10' après 11 × 7<br>1 h. après 12 × 7<br>2 h. après 12 × 7,5     |                                |
| M. Yv.<br>24 ans               |             | 0,01                             | avant l'inject. 12 × 8<br>10' après 11 × 8<br>1 h. après 12 × 8                              | 2<br>1,15<br>2                 |
| M. Ga.                         | 12 / 3 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 13 × 8<br>15' après 12 × 7,5<br>1 h. après 12 × 7<br>2 h. après 12,5 × 7,5   | 3 ½<br>3<br>3<br>3 ½           |
| M. Ke.<br>30 ans               | 8 / 4 / 32  | 0,01                             | avant l'inject. 12 × 8<br>10' après 11 × 6<br>1 h. après 12 × 8                              | 2<br>1 ½<br>2                  |
|                                | 9 / 4 / 32  | 0,02                             | avant l'inject. 12,5 × 8<br>15' après 10,5 × 7<br>1 h. après 11 × 7<br>2 h. après 12,5 × 7,5 | 2 ½<br>2 ½<br>2 ½<br>2 ½       |
|                                | 12 / 4 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 10,5 × 7<br>15' après 9,5 × 6,5<br>1 h. après 11 × 7                         |                                |
|                                | 15 / 4 / 32 | 0,03                             | avant l'inject. 11,5 × 7<br>15' après 10 × 6<br>1 h. après 12 × 7<br>2 h. après 12 × 7       | 2 ½<br>2<br>2 ½<br>2 ½         |

|                   | DATE        | DOSE DE MÉTHYL-<br>ACÉTYLCHOLINE | PRESSIION ARTÉRIELLE   | INDICE<br>OSCILLOMÉ-<br>TRIQUE |
|-------------------|-------------|----------------------------------|--|--------------------------------|
| M. LER.<br>33 ans | 10 / 4 / 32 | 0,01                             | avant l'inject. 11 × 8<br>15' après 11 × 7<br>1 h. après 10 × 6<br>2 h. après 11 × 7,5         | 1 ½<br>1<br>1 ½<br>1 ½         |
|                   | 12 / 4 / 32 | 0,02                             | avant l'inject. 10,5 × 6,5<br>10' après 10 × 5,5<br>1 h. après 10 × 5,5<br>2 h. après 11 × 6,5 |                                |

Nous nous contentons, pour le moment, de présenter ce tableau presque sans commentaires.

Un fait nous semble bien établi, c'est que l'injection de méthylacétylcholine détermine chez l'homme une hypotension importante à des doses infiniment moindres que celles employées couramment avec l'acétylcholine.

Cette intensité des effets tensionnels semble donc constituer un trait extrêmement intéressant de l'action pharmacodynamique de la méthylacétylcholine sur l'être humain.

Une telle constatation souligne une fois de plus la fréquence de la dissociation entre les dilatations vasculaires et les abaissements tensionnels, fait sur lequel nous sommes plusieurs fois revenus, en particulier dans nos études sur les anisergies circulatoires.

Il est intéressant, dès maintenant, d'opposer ainsi deux dérivés choliniques extrêmement voisins, l'acétylcholine et la méthylacétylcholine, le premier provoquant des artériolo-dilatations manifestes, même sans chute tensionnelle, le second produisant d'emblée un abaissement important des chiffres manométriques.

Il convient également d'établir un parallèle entre l'action vasculaire si puissante de la méthylacétylcholine et sa faible toxicité pour le cœur et les centres respiratoires, comparativement à d'autres esters fortement toxiques, telle la carbaminoylcholine.

Nos recherches sur la méthylacétylcholine ne semblent pas avoir été connues des auteurs qui se sont récemment occupés de cet

ester cholinique, en particulier, en Belgique, André Simonart, et, aux Etats-Unis, A. N. Richards et ses élèves Isaac Starr, K. A. Elsom, J. A. Reisinger et W. Osler Abbott. Ces auteurs ne semblent même pas avoir rendu au professeur Reid Hunt l'hommage d'une découverte qui appartient pourtant incontestablement à l'éminent pharmacologue de l'Université de Harvard. Reid Hunt et R. R. Renshaw ont, d'ailleurs, récemment protesté sur ce point, et proclamé la priorité de leurs recherches sur l'animal et des nôtres sur l'homme.

\* \* \*

Terminons cette étude de la méthylacétylcholine en signalant son intérêt pour l'étude pathogénique de l'asthme. Avec la collaboration de Pasteur Vallery-Radot et de François Claude, nous avons injecté cette substance, à la dose de 2 à 4 centigrammes par voie sous-cutanée, à des sujets normaux et à des asthmatiques. Alors que les individus sains ne manifestent aucun trouble respiratoire après l'injection, tous les malades atteints, et cela quelle que soit la forme étiologique de leur asthme, présentent une crise typique une à deux minutes après l'administration de l'ester méthylecholinique.

---

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

*Sans doute est-il difficile de dégager des conclusions d'ensemble de ce travail qui, selon notre désir, n'est qu'un recueil de recherches expérimentales personnelles, et qui réunit des faits assez disparates recueillis dans des domaines divers.*

*Nous avons pris soin, à la fin de chacun des chapitres de ce livre de formuler les conclusions qu'il comporte : en s'aidant de notre index analytique, il sera facile de se reporter à nos expériences et aux déductions que nous en avons tirées.*

*Nous ne pouvons que souligner à nouveau notre souci, déjà exprimé au début de ce travail, de demeurer sur le terrain des données précises rigoureusement établies.*

*C'est pourquoi nous nous sommes interdit à peu près toute digression sur les applications des dérivés choliniques en thérapeutique. Celles-ci, pensons-nous, doivent se dégager tout naturellement des notions pharmacodynamiques acquises, et ne peuvent se passer de cette base logique. Il pourrait sembler superflu d'insister sur un fait aussi évident : cependant, l'exemple d'innombrables propositions toujours renouvelées d'usages thérapeutiques multiples et inattendus des dérivés choliniques montre que cette évidence n'est pas apparue à tous.*

---

## BIBLIOGRAPHIE

(Travaux personnels)

- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Syndrome de Raynaud. Pressions veineuse et capillaire. Action de l'histamine et de l'acétylcholine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 19 mars 1926 ; t. III, n° 11, p. 465, 25 mars 1926.)
- MAURICE VILLARET, M. BARIETY et L. JUSTIN-BESANÇON : Action de l'acétylcholine sur la tension artérielle. (Étude expérimentale à propos d'un cas de tumeur du médiastin englobant le pneumogastrique droit.) (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 30 juillet 1926 ; n° 28, p. 1365, 5 août 1926.)
- MAURICE VILLARET, MAURICE BARIETY et L. JUSTIN-BESANÇON : Pneumogastrique et crises hypertensives paroxystiques. Exposé clinique, expérimental et pharmacodynamique. (*Le Journal médical français*, t. XVI, n° 2, p. 53, février 1927.)
- MAURICE VILLARET, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER et L. JUSTIN-BESANÇON : Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, t. XCVIII, p. 909, 24 mars 1928.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. XCIX, n° 16, séance du 17 avril 1928.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. (*La Presse Médicale*, n° 38, p. 593, 12 mai 1928.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques. (*La Presse Médicale*, n° 43, p. 673, 30 mai 1928.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : L'acétylcholine. Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques. (*Paris-Médical*, 18<sup>e</sup> année, n° 26, p. 589, 30 juin 1928.)
- MAURICE VILLARET et ROGER EVEN : L'acétylcholine et les sueurs des tuberculeux. (*La Presse Médicale*, n° 98, p. 1561, 8 décembre 1928.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : La acetylcholine : sus propiedades terapéuticas. (*Mundo Medico*, n° 88, t. VIII, p. 73, Madrid, 25 janvier 1929.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : The therapeutic application of acetylcholine. (*The Lancet*, n° X of vol. I, 1929, n° 5.506, vol. CCXVI, p. 493, 9 mars 1929.)
- MAURICE VILLARET : L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. (*Le Monde Médical*, 39<sup>e</sup> année, n° 746, p. 449, 1<sup>er</sup>-15 avril 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et VEXENAT : Recherches sur le muscle bronchique isolé : action des poisons du sympathique et du parasympathique. (*Société de Biologie*, séance du 16 mars 1929, in *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. C, page 806, mars 1929.)
- MAURICE VILLARET : Aplicación terapéutica y diagnóstica de la acetilcolina en la enfermedad de Raynaud y otros síndromes vasculares. (*El Día Medico*, n° 36 et 37, p. 381-395. Buenos-Ayres, 8 et 15 avril 1929.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Remarques sur la posologie de l'acétylcholine. (*Bulletin de la Société méd. des Hôpitaux de Paris*, séance du 26 avril 1929, 3<sup>e</sup> série, 45<sup>e</sup> année, n° 14, p. 525, 6 mai 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et ROGER EVEN : Effets de l'acétyl-

- choline sur la sécrétion pancréatique. (*Société de Biologie*, Paris, séance du 4 mars 1929, en *Comptes rendus de la Société de Biologie*, tome CI, page 7, mars 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Recherches préliminaires sur les substances dites « hypotensives » retirées de certaines insulines. (*La Presse Médicale*, n° 39, p. 633, 10 fig., 15 mai 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Premiers résultats expérimentaux obtenus avec l'éther formique de la choline. (*XIII<sup>e</sup> Congrès international de physiologie*, Boston, 19-23 août 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Certains extraits pancréatiques, faiblement hypotenseurs par voie intraveineuse chez l'animal, renferment des peptones, de la choline et des substances histaminiques. (*XX<sup>e</sup> Congrès français de médecine*, p. 78, Montpellier, 15-19 octobre 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Nouvelles recherches sur certains extraits pancréatiques dits hypotenseurs. (*La Presse Médicale*, n° 104, p. 1685, 5 fig., 28 décembre 1929.)
- L. JUSTIN-BESANÇON : Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. (*Thèse de doctorat de la Faculté des Sciences, Paris*. Masson édit., juin 1929.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER, RENÉ CACHERA et BENECH : Action réciproque de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur l'artère rétinienne. (*Société de Biologie*, séance du 22 février 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Effets cardio-vasculaires de certains dérivés de la choline administrés par voie digestive. (*Société de Biologie*, séance du 22 février 1930.)
- MAURICE VILLARET : L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. (*Leçons du dimanche de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu* (2<sup>e</sup> série), p. 117, Baillière, édit., Paris, 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Action de la choline et de ses dérivés sur le rythme respiratoire. (*Société de Biologie*, séance du 1<sup>er</sup> mars 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : L'apnée cholinique : 1. Effets de la respiration artificielle. (*Société de Biologie*, séance du 1<sup>er</sup> mars 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Sur le mécanisme de la polypnée provoquée par l'injection intraveineuse de la choline et de ses dérivés. (*Société de Biologie*, séance du 8 mars 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : L'apnée cholinique : 2. Action de l'adrénaline, de l'atropine et de la lobéline. (*Société de Biologie*, séance du 8 mars 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : La syncope ergotamino-cholinique. (*Société de Biologie*, séance du 15 mars 1930.)
- PIERRE BENECH : Contribution à l'étude du traitement des spasmes vasculaires en otologie par l'acétylcholine. (*Thèse de Doctorat de la Faculté de médecine de Paris*, Jouve édit., Paris, mai 1930.)
- MAURICE VILLARET, E. VELTER, M<sup>lle</sup> H. OSTWALT et L. JUSTIN-BESANÇON : Sur un cas de glaucome chronique traité par l'injection d'acétylcholine associée à l'instillation de pilocarpine. (*Bulletin de la Société d'Ophthalmologie de Paris*, 21 juin 1930.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : The therapeutic use of acétylcholine. (*Medical Journal and Record. New-York*, n° 35, Second of July 1930.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Recherches sur les dérivés de la choline : les phénomènes vaso-moteurs rythmiques déterminés par l'introduction intrajéjunale de fortes doses de dérivés choliniques. (*C. R. Société de Biologie*, t. CIV, p. 1229, séance du 5 juillet 1930.)
- MAURICE VILLARET, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Recherches sur les dérivés de la choline : sur l'indépendance rela-

- tive de la dilatation de l'artère rétinienne et de l'hypotension artérielle. (*C. R. Société de Biologie*, t. CIV, p. 1244, séance du 19 juillet 1930.)
- MAURICE VILLARET, M. LOEPER, L. JUSTIN-BESANÇON, A. LEMAIRE et R. CACHERA : Recherches sur les dérivés de la choline. Sur l'action hypotensive prolongée des dérivés de la choline chez le chien yohimbinisé. (*Bulletin de la Société de Biologie*, t. CIV, p. 1203, séance du 19 juillet 1930.)
- MAURICE VILLARET : Les hypertensions artérielles paroxystiques. (*La Presse Médicale*, n° 22, p. 393, 18 mars 1931.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et JEAN GALLOIS : Recherches expérimentales concernant l'action de la méthylacétylcholine sur l'iris et la tension oculaire. (*XLIV<sup>e</sup> Congrès de la Société française d'ophtalmologie*, Paris, 7-12 avril 1931.)
- MAURICE VILLARET : Étude critique sur l'emploi des éthers-sels de la choline en clinique. (*La Presse Médicale*, n° 33, p. 601, 25 avril 1931.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et S. DE SÈZE : Action expérimentale de certains éthers-sels de la choline sur les effets cardio-vasculaires de l'embolie cérébrale expérimentale. (*C. R. Société de Biologie*, p. 598-600, 6 juin 1931.)
- YVAN ZLATSCHOFF : L'ictus hémiplegique dans le ramollissement cérébral par spasme vasculaire et son traitement par les éthers-sels de la choline (*Thèse de Doctorat de la Faculté de Médecine de Paris*, Lac édit., Paris, 16 juin 1931.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Les anisergies circulatoires. (*La Presse Médicale*, n° 86, p. 1573, 8 fig., 28 octobre 1931.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et RENÉ CACHERA : Sur certains phénomènes d'anisergie circulatoire. (*C. R. Société de Biologie*, t. CVIII, n° 30, p. 458, 24 octobre 1931.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, RENÉ CACHERA et SAÏD : Recherches préliminaires concernant l'action de la méthylacétylcholine chez les sujets normaux. (*Annales de Méd.*, n° 5, t. XXXII, p. 385, décembre 1932.)
- MAURICE VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, M<sup>me</sup> SCHIFF-WERTHEIMER et J. GALLOIS : Les esters de la choline en ophtalmologie. (*Archives d'Ophtalmologie*, t. XLIX, n° 4, mars 1932.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Clinique et thérapeutique hydro-climatiques. (1 vol. in-8 de 255 p. Paris, Masson édit., juin 1932.)
- MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON : Hydrologie expérimentale. (1 vol. in-8, 272 p., 149 fig. Paris, Masson édit., novembre 1933.)
- MAURICE VILLARET, PASTEUR VALLERY-RADOT, L. JUSTIN-BESANÇON et FRANÇOIS CLAUDE : Recherches préliminaires sur les crises provoquées chez les asthmatiques par certains esters de la choline. (*C. R. Société de Biologie*, séance du 21 juillet 1934.)

## INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

| A   |           |
|---|-----------|
| <b>ACÉTYLCHOLINE :</b>  |           |
| Effet de l'— sur la pression artérielle .. .. .                           | 25 44     |
| Action dilatatrice de l'— sur les vaisseaux périphériques. 62, 64         | 70        |
| Action de l'— sur les vaisseaux splanchniques .. .. .                     | 71        |
| Action de l'— sur la circulation cérébrale .. .. .                        | 72        |
| Action de l'— sur la pression veineuse .. .. .                            | 81        |
| Anisergie circulatoire provoquée par l'— .. .. .                          | 87        |
| — et sécrétion adrénalinique ..   | 89        |
| Effet vagal de l'— sur le cœur.   | 94        |
| Mécanisme de l'action de l'— sur le cœur. .. .. .                         | 99        |
| Action de l'— sur le rythme respiratoire .. .. .                          | 116       |
| Action de l'— sur la vésicule biliaire                                    | 148       |
| Action de l'— sur le muscle bronchique.. .. .                             | 150       |
| Action de l'— sur le muscle irien.  | 152       |
| Effets de l'— sur la sécrétion pancréatique .. .. .                       | 155       |
| Effets de l'— sur le pneumogastrique .. .. .                              | 158       |
| Effets de l'— sur les éléments figurés du sang.. .. .                     | 161       |
| Effets de l'— sur les propriétés physiologiques du sérum. ..              | 162       |
| Action de l'— et des eaux minérales sur l'intestin isolé.. ..             | 167       |
| Action de l'— sur la vésicule biliaire isolée.. .. .                      | 168       |
| Action de l'— sur la bronche isolée .. .. .                               | 169       |
| Action de l'— sur le système cardio-vasculaire. .. .. .                   | 171       |
| Effets de l'— chez l'homme ..   | 197       |
| Préparation de l'— .. .. .  | 200       |
| Posologie de l'— .. .. .  | 202       |
| Voie d'introduction de l'— ..   | 203       |
| Effets physiologiques déterminés par l'— chez l'homme .. ..               | 207       |
| Effets de l'— sur l'appareil vasculaire chez l'homme .. ..                | 207       |
| Effets de l'— sur l'appareil respiratoire.. .. .                          | 215       |
| Effets de l'— sur le métabolisme basal .. .. .                            | 215       |
| Effets de l'— sur les sécrétions..  | 218       |
| <b>ADRÉNALINE :</b>   |           |
| — et artère rétinienne.. ..   | 75        |
| Sécrétion de l'— et acétylcholine.  | 89        |
| — empêche l'action vagale des esters de la choline sur le cœur.           | 97        |
| Décharge d'— et la polypnée déclenchée par le chlorure de choline .. .. . | 125       |
| Action sur l'apnée cholinique ..  | 136       |
| Antagoniste de l'acétylcholine..  | 175       |
| <b>ANISERGIE CIRCULATOIRE. . . .</b>                                      | <b>85</b> |
| <b>APNÉE CHOLINIQUE :</b>   |           |
| Conditions d'apparition et durée.   | 129       |
| Phénomènes cardio-vasculaires déterminés par l'—.. .. .                   | 134       |
| Influence de divers agents pharmacodynamiques sur l'—.. ..                | 136       |
| <b>APPAREIL RESPIRATOIRE :</b>  |           |
| Action des dérivés de la choline sur l'— .. .. .                          | 115       |
| Effets de l'acétylcholine sur l'— chez l'homme .. .. .                    | 215       |
| <b>APPAREIL VASCULAIRE (voir « Système cardio-vasculaire »).</b>          |           |
| <b>ARTÈRE RÉTINIENNE :</b>  |           |
| Effet de l'acétylcholine sur l'—  | 73        |
| Action dilatatrice sur l'— chez l'homme .. .. .                           | 208       |
| <b>ARTÉRIOLE :</b>  |           |
| La vaso-dilatation acétylcholinique porte sur l'— .. .. .                 | 63        |
| <b>ATROPINE :</b>   |           |
| Empêche l'action vagale des esters de la choline sur le cœur.             | 97        |

|   |         |   |     |
|---|---------|---|-----|
| Action de l'— sur l'apnée cholinique .. .. .                      | 136     | Action de certains esters de la — sur l'équilibre sanguin .. ..       | 161 |
| Antagoniste de l'acétylcholine                                    | 175 177 | Sur la composition chimique des humeurs .. .. .                       | 162 |
| <b>B</b>  |         |   |     |
| BLEU DE MÉTHYLÈNE .. .. .   | 175     | Esters de la — et hydrologie expérimentale .. .. .                    | 166 |
| <b>BROMOCHOLINE :</b>   |         |   |     |
| Action de la — sur la pression artérielle .. .. .                 | 32 60   | Substances synergiques et antagonistes des esters de la —..           | 174 |
| Action de la — sur le rythme respiratoire.. .. .                  | 120     | Mécanisme général de l'action des esters de la —.. .. .               | 180 |
| <b>C</b>  |         |   |     |
| <b>CARBAMINOYLCHOLINE :</b>                                       |         |   |     |
| Action de la — sur la pression artérielle .. .. .                 | 40 53   | Destruction des esters de la — dans l'organisme. .. .. .              | 180 |
| Action de la — sur le rythme respiratoire.. .. .                  | 120     | Rôle hormonal de la — .. ..   | 189 |
| CAPILLAIRES. .. .. .  | 63      | COCAÏNE .. .. .   | 174 |
| CIRCULATION CÉRÉBRALE. .. ..                                      | 72      | <b>CŒUR :</b>   |     |
| <b>CHLOROFORME :</b>  |         |   |     |
| Synergique des esters de la choline .. .. .                       | 174     | Effets de quelques esters de la choline sur le — .. .. .              | 94  |
| CHLORAL (hydrate de) .. .. .                                      | 174     | Mécanisme de l'action de l'acétylcholine sur le — .. .. .             | 99  |
| CHLORALAMIDE. .. .. .   | 174     | Action de la Méthylacétylcholine sur le — .. .. .                     | 104 |
| <b>CHOLINE :</b>  |         |   |     |
| Constitution chimique des — ..                                    | 10      | Recherches électrocardiographiques sur le — .. .. .                   | 105 |
| Effets cardio-vasculaires des dérivés de la — .. .. .             | 20      | Voir aussi « système cardio-vasculaire ».                             |     |
| Action de quelques esters de la — sur la pression artérielle.. .. | 24      | COLCHICINE. .. .. .   | 175 |
| Action vaso-dilatatrice des dérivés de la — .. .. .               | 61      | <b>CHIMIE :</b>   |     |
| Action sur le rythme respiratoire de la — .. .. .                 | 116     | Constitution chimique du groupe des cholines. .. .. .                 | 10  |
| Polypnée déclenchée par l'injection de chlorure de la — ..        | 124     | <b>D</b>  |     |
| Apnée cholinique. .. .. .   | 129     | DÉRIVÉS DE LA CHOLINE (voir « choline ») :                            |     |
| Effets de certains esters de la — sur le muscle irien.. .. .      | 151     | Dérivés aromatiques de la choline .. .. .                             | 14  |
| Effets de certains esters de la — sur les glandes salivaires ..   | 154     | <b>E</b>  |     |
|   |         | EAUX MINÉRALES .. .. .  | 166 |
|   |         | Effets respectifs des — et de l'acétylcholine sur les muscles lisses. | 167 |
|   |         | Sur le système cardio-vasculaire.                                     | 171 |
|   |         | EMBOLIE CÉRÉBRALE. .. .. .  | 92  |
|   |         | <b>ERGOTAMINE :</b>   |     |
|   |         | Action de l'— sur l'apnée cholinique .. .. .                          | 140 |

|   |     |   |     |
|---|-----|---|-----|
| Substance synergique de l'acétylcholine. . . . .    | 177 | Action de l'— sur le rythme respiratoire . . . . .                  | 116 |
| ESTERS DE LA CHOLINE (voir « choline ») :           |     | INTESTIN ISOLÉ.. . . .  | 167 |
| Esters gras de la choline . . . . .                 | 13  |   |     |
| Esters aromatiques . . . . .                        | 14  | <b>L</b>  |     |
| Esters de formule complexe . . . . .                | 14  | LOBÉLINE :  |     |
| ESÉRINE . . . . .                                   | 177 | Action de la — sur l'apnée cholinique.. . . .                       | 138 |
| ÉTHER.. . . .                                       | 174 | — et acétylcholine . . . . .  | 175 |
| <b>F</b>  |     | <b>M</b>  |     |
| FORMYLCHOLINE :                                     |     | MÉTHYLACÉTYLCHOLINE :   |     |
| Action de la — sur la pression artérielle . . . . . | 30  | Passage de l'acide aminé (alanine) à la méthylacétylcholine.. . . . | 13  |
| Action sur l'artère rétinienne . . . . .            | 77  | Action de la pression artérielle. 33                                | 36  |
| Action sur le rythme respiratoire                   | 116 | Toxicité.. . . .  | 40  |
|   |     | Action par voie sous-cutanée . . . . .                              | 51  |
|   |     | Par voie digestive. . . . .   | 56  |
|   |     | Action sur l'artère rétinienne . . . . .                            | 77  |
|   |     | Anisergie circulatoire provoquée par la — . . . . .                 | 87  |
|   |     | — et réflexe de Brown-Séguard et Tholozan . . . . .                 | 91  |
|   |     | Action sur le cœur de la — . . . . .                                | 104 |
|   |     | Action sur le rythme respiratoire.                                  | 120 |
|   |     | Action sur le muscle irien.. . . .                                  | 152 |
|   |     | Effets de la — chez l'homme . . . . .                               | 238 |
|   |     | MÉTABOLISME BASAL :   |     |
|   |     | Action de l'acétylcholine sur le —                                  | 215 |
|   |     | MUSCLE BRONCHIQUE :   |     |
|   |     | Action de l'acétylcholine sur le —                                  | 150 |
|   |     | Bronche isolée. . . . .   | 169 |
|   |     | MUSCLE IRIEN :  |     |
|   |     | Effets de certains esters de la choline sur le — . . . . .          | 151 |
|   |     | MUSCLES LISSES :  |     |
|   |     | Action des dérivés choliniques sur les. . . . .                     | 21  |
|   |     | Action des eaux minérales et de l'acétylcholine sur les — . . . . . | 167 |
|   |     | <b>N</b>  |     |
|   |     | NICOTINE . . . . .  | 175 |
|   |     | NOYAU CHOLINIQUE :  |     |
|   |     | Modifications chimiques du — . . . . .                              | 12  |
| FORMYLCHOLINE :                                     |     |   |     |
| Action de l'— sur la pression artérielle . . . . .  | 31  |   |     |

|   |     |                                     |       |
|---|-----|-------------------------------------|-------|
| <b>P</b>                                |     | SÉCRÉTIONS :                        |       |
| PANCRÉAS :                              |     | — adrénalinique et acétylcholine.   | 89    |
| Action de l'acétylcholine sur la        |     | Action sur les —.. .. .             | 154   |
| sécrétion du —.. .. .                   | 155 | Sécrétion pancréatique. . . .       | 155   |
| Chez l'homme. . . . .                   | 237 | Action de l'acétylcholine sur la —  |       |
|   |     | biliaire chez l'homme . . . .       | 219   |
|   |     | — gastrique.. . . .                 | 219   |
|   |     | — pancréatique . . . . .            | 237   |
| PNEUMOGASTRIQUE (voir aussi « Vague »): |     | SCOPOLAMINE . . . . .               | 175   |
| Comparaison des effets cardiaques       |     | SYNCOPE ERGOTAMINO-CHOLINIQUE.      | 140   |
| de l'excitation du — et de              |     |                                     |       |
| l'injection d'acétylcholine ..          | 102 | SYNTHÈSE DES ESTERS DE LA CHO-      |       |
| Action de l'acétylcholine sur le —      | 158 | LINE. . . . .                       | 16    |
| POLYPNÉE.. . . .                        | 124 | SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :         |       |
| POSOLOGIE :                             |     | Effets sur le — des dérivés cho-    |       |
| — de l'acétylcholine chez               |     | liniques. . . . .                   | 20 24 |
| l'homme . . . . .                       | 202 | Effet sur le — de l'apnée choli-    |       |
|   |     | nique . . . . .                     | 134   |
| PRÉPARATION :                           |     | Étude sur le — . . . . .            | 171   |
| — d'un produit injectable à             |     | Action de l'acétylcholine sur le —  |       |
| l'homme . . . . .                       | 199 | chez l'homme . . . . .              | 207   |
| PRESSION ARTÉRIELLE :                   |     |                                     |       |
| Effets de quelques esters de la         |     | <b>T</b>                            |       |
| choline sur la — .. 24, 25, 41          | 56  | TOXICITÉ des dérivés choliniques..  | 19    |
| Action de l'acétylcholine sur la        |     |                                     |       |
| — chez l'homme.... .                    | 211 | <b>V</b>                            |       |
| PRESSION VEINEUSE. . . . .              | 86  | VAGUE (voir aussi « Pneumogas-      |       |
|   |     | trique »):                          |       |
| <b>R</b>                                |     | Effets vagomimétiques des esters    |       |
| RÉFLEXE DE BROWN-SEQUARD ET             |     | de la choline . . . . .             | 22    |
| THOLOZAN :                              |     | Effet vagal de l'acétylcholine sur  |       |
| Méthylacétylcholine et —.. .            | 91  | le cœur. . . . .                    | 94    |
| ROLE HORMONAL :                         |     | VAISSEAUX (voir aussi « Système     |       |
| — de la choline et de ses esters.       | 188 | cardio-vasculaire »):               |       |
| RYTHME RESPIRATOIRE :                   |     | Effets de quelques esters de la     |       |
| Effets généraux de quelques esters      |     | choline sur les — . . . . .         | 61    |
| de la choline sur le — .. .             | 116 | — périphériques . . . . .           | 61    |
|   |     | — splanchniques . . . . .           | 71    |
|   |     | Effets de l'acétylcholine sur les — |       |
|   |     | périphériques chez l'homme..        | 210   |
| <b>S</b>                                |     | VASO-DILATATION :                   |       |
| SANG :                                  |     | Action vaso-dilatatrice des déri-   |       |
| Action de l'acétylcholine sur le —      | 161 | vés de la choline . . . . .         | 61    |

|  |    |                                     |     |
|--|----|-------------------------------------|-----|
| Localisation de la — acétylcholinique.. .. .   | 62 | VOIES BILIAIRES :                   |     |
| Mécanisme de l'effet vaso-dilatateur.. .. .    | 70 | Action de l'acétylcholine sur les — | 148 |
|  |    | Vésicule biliaire isolée.. .. .     | 168 |
|  |    | Voir « sécrétions ».                |     |
| VÉSICULE BILIAIRE (voir « Voies biliaires ») : |    |                                     |     |
|  |    | <b>Y</b>                            |     |
|  |    | YOHIMBINE. .. .                     | 177 |

## TABLE DES MATIÈRES

---

|   |     |
|---|-----|
| AVANT-PROPOS . . . . .  | 5   |
| I. — HISTORIQUE . . . . .   | 9   |
| II. — APERÇU CHIMIQUE SUR LE GROUPE DES CHOLINES . . . . .                                | 11  |
| A. <i>Exposé succinct sur la constitution chimique</i> . . . . .                          | 11  |
| B. <i>Synthèse et hydrolise in vitro des esters de la choline.</i> . . . .                | 16  |
| A. Synthèse des esters de la choline. . . . .   | 16  |
| B. Hydrolyse des esters de la choline . . . . .   | 18  |
| C. <i>Aperçus pharmacodynamiques sur le groupe des cholines</i> . . . . .                 | 19  |
| 1. Recherches sur la toxicité des dérivés choliniques. . . . .                            | 19  |
| 2. Effets cardio-vasculaires . . . . .  | 20  |
| 3. Action sur les muscles lisses . . . . .  | 21  |
| III. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ANIMAL . . . . .                                   | 23  |
| A. <i>Études sur l'appareil cardio-vasculaire</i> . . . . .                               | 24  |
| 1. Effets de quelques esters de la choline sur la pression artérielle . . . . .           | 24  |
| 2. Effets de quelques esters de la choline sur les vaisseaux. . . . .                     | 61  |
| 3. Effets de quelques esters de la choline sur le cœur. . . . .                           | 94  |
| 4. Conclusions générales sur l'action cardio-vasculaire des esters de la choline. . . . . | 113 |
| B. <i>Études sur l'appareil respiratoire</i> . . . . .                                    | 115 |
| 1. Effets généraux de quelques esters sur le rythme respiratoire. . . . .                 | 116 |
| 2. Interprétation du mécanisme de ces effets respiratoires. . . . .                       | 124 |
| 3. Conclusions . . . . .  | 145 |
| C. <i>Études sur la musculature lisse</i> . . . . .                                       | 146 |
| 1. Effets de l'acétylcholine sur les voies biliaires . . . . .                            | 148 |
| 2. Effets de l'acétylcholine sur le muscle bronchique . . . . .                           | 150 |
| 3. Effets de certains esters de la choline sur le muscle irien. . . . .                   | 151 |
| D. <i>Études sur les sécrétions</i> . . . . .   | 154 |
| 1. Effets de certains esters de la choline sur les glandes salivaires . . . . .           | 154 |
| 2. Effets de l'acétylcholine sur la sécrétion pancréatique. . . . .                       | 155 |
| 3. Effets de l'acétylcholine sur la glycémie. . . . .                                     | 157 |
| E. <i>Action de l'acétylcholine sur le nerf pneumogastrique.</i> . . . .                  | 158 |
| F. <i>Action de quelques esters de la choline sur l'équilibre sanguin.</i> . . . .        | 161 |

|   |     |
|---|-----|
| G. <i>Les esters de la choline et hydrologie expérimentale.</i> . . . .                       | 166 |
| I. Recherches sur les muscles lisses. . . . .   | 167 |
| II. Recherches sur le système cardio-vasculaire. . . . .                                      | 171 |
| H. <i>Substances synergiques et antagonistes des esters vagotropes de la choline.</i> . . . . | 174 |
| I. Substances synergiques. . . . .  | 174 |
| II. Substances antagonistes. . . . .  | 175 |
| III. Mécanisme d'action. . . . .  | 176 |
| I. <i>Mécanisme général de l'action des esters choliniques étudiés.</i> .                     | 180 |
| I. Sur la destruction des esters choliniques dans l'organisme. . . . .                        | 180 |
| II. Role hormonal de la choline et de ses esters . . . . .                                    | 189 |
| IV. — RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES CHEZ L'HOMME. . . . .                   | 197 |
| A. <i>Études sur les effets de l'acétylcholine chez l'homme.</i> . . . .                      | 197 |
| 1. Conditions pharmacodynamiques et physiologiques . . . . .                                  | 199 |
| 2. Effets physiologiques déterminés par l'injection d'acétylcholine chez l'homme. . . . .     | 207 |
| B. <i>Études sur les effets de la méthylacétylcholine chez l'homme</i>                        | 238 |
| V. — CONCLUSIONS GÉNÉRALES . . . . .  | 244 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .   | 245 |
| INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES. . . . .  | 248 |



---

IMPRIMERIE ALENÇONNAISE  
9-13, Rue des Marcheries, 9-13  
- - - - Alençon - - - -

---

