

ACTA DE L'INSTITUT D'ANESTHÉSIOLOGIE

COURS SUPÉRIEUR D'ANESTHÉSIE

1952-1953

Professeur P. MOULONGUET : Introduction.

Professeur Wesley BOURNE : Enzymes et évolution.

Professeur Léon BINET : La réanimation.

M. BURSTEIN : La régulation du tonus artériel.

Daniel BARGETON : Le contrôle de la ventilation pulmonaire.

C. HEYMANS (Gand) : Les chimio-récepteurs en anesthésie.

C. HEYMANS (Gand) : Réviviscence des centres nerveux après arrêt de la circulation sanguine.

L. AMIOT : Les théories de l'anesthésie.

D. BRILLE : Étude de la fonction respiratoire en vue de la chirurgie thoraco-pulmonaire.

J. CHATEAUREYNAUD : L'anesthésie en chirurgie thoracique chez l'enfant.

N. DU BOUCHET et B. LATSCHA : Enregistrements électrocardiographiques au cours de la chirurgie du cœur.

Jean LE BRIGAND . Les facteurs de gravité dans la chirurgie des maladies cardiaques congénitales et acquises.

G. DELAHAYE : L'anesthésie dans les opérations cardiaques et les différentes interventions pour cyanose congénitale.

J. BOUREAU : L'anesthésie en psychiatrie.

M.-J. DALEMAGNE et E. PHILIPPOT (Liège) : La déconnexion neuro-musculaire.

J. CHEYMOL : Promenade parmi les curares de synthèse.

René HAZARD : Bases pharmacodynamiques de l'utilisation de la procaine en chirurgie.

X Jean BAUMANN : Choc opératoire.

X A. MONSAINGEON : Action des surrénales sur le métabolisme de l'opéré.

X J. GOSSET : Eau, électrolytes et réanimation.

M. LEGRAIN : L'insuffisance rénale aiguë post-opératoire.

X J. LASSNER : Le métabolisme du potassium, ses modifications chez les opérés.

J.-P. SOULIER : Indications et emploi des anticoagulants dans les suites opératoires et le post-partum.

X J. MOULLEC : Les accidents de la transfusion.

J. SCHNEIDER : Électro-encéphalographie et anesthésie.

Ernest KERN : L'hypotension contrôlée en pratique anesthésiologique.

A. JUVENELLE : Études expérimentales sur le refroidissement thérapeutique.

LA DÉCONNEXION NEURO-MUSCULAIRE (1)

par Marcel J. DALLEMAGNE et E. PHILIPPOT

*Institut de Thérapeutique expérimentale (Pharmacodynamie)
de l'Université de Liège*

Des travaux expérimentaux publiés au cours des cinq dernières années ont dévoilé un aspect nouveau du mécanisme d'inhibition de la transmission neuro-musculaire. L'ensemble de ces observations est certes de nature à faciliter la compréhension de certains aspects du problème, mais il indique également que le processus d'inhibition est beaucoup plus compliqué qu'on ne se le figurait. On peut en déduire logiquement qu'il en est de même pour le mécanisme physiologique de transmission.

MÉCANISME

DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE PHYSIOLOGIQUE

Comme l'a dit récemment Feldberg (1951), l'acétylcholine est sans aucun doute l'agent qui sert d'intermédiaire entre le nerf moteur et le muscle squelettique ; en effet, les preuves se sont accumulées en faveur de la théorie chimique de la transmission neuro-musculaire qui permet d'expliquer les éléments fondamentaux du processus. La stimulation du nerf ou le passage de l'influx nerveux provoque l'apparition d'acétylcholine dans la plaque motrice, structure établissant la liaison morphologique et physiologique entre le nerf et le muscle. En d'autres termes, l'onde de dépolarisation qui parcourt le nerf atteint la plaque motrice et y détermine la libération du transmetteur chimique : elle se traduit dans le muscle par une onde de contraction. L'acétylcholine demeure pendant un temps très court dans la plaque motrice : elle est hydrolysée par les cholinestérases, très abondantes à ce niveau, et elle se transforme en choline inefficace.

Si les cholinestérases sont inhibées, l'acétylcholine tend à inonder la plaque motrice ; la première conséquence est une facilitation

(1) Leçon donnée le 18 avril 1953 au Cours Supérieur d'Anesthésiologie.

de la transmission. A ce moment, l'excitation du nerf par un stimulus bref déclenche une série d'ondes répétitives et le muscle se contracte avec plus d'énergie : tout se passe comme si le muscle était soumis à de courts tétanos. Si on enrichit encore la plaque motrice en acétylcholine, la dépolarisation déborde vers les régions des muscles voisines de cette structure, si bien que l'onde de contraction ne peut plus s'y développer : la transmission est inhibée (Burns et Paton, 1950). Pour que la transmission neuro-musculaire se produise normalement, la quantité d'acétylcholine présente dans la plaque motrice ne doit pas dépasser certaines limites.

Les phénomènes électriques que l'on observe dans le nerf et la plaque motrice ne sont probablement que les témoins de transports ioniques aboutissant à libérer de l'acétylcholine, c'est-à-dire à briser les combinaisons protéino-acétylcoliniques qui maintiennent le transmetteur à l'état inactif quand le système est au repos (Nachmansohn). Cette rupture est contemporaine d'une libération d'ions K^+ dont on connaît encore très mal le rôle dans le processus de transmission. Peut-être, comme Brown et Feldberg (1935) le croient, l'ion K^+ déplace-t-il l'acétylcholine du complexe où elle est inactive.

Tous ces renseignements ont été obtenus à la suite d'expériences réalisées par de nombreux auteurs sur le chat, sujet convenant particulièrement bien pour ces recherches. Le nerf sciatique de l'animal est relié à un stimulateur qui lance dix influx par minute ; la patte du chat est maintenue très fermement dans un appareil de contention ; le tendon d'un muscle, tibial antérieur, gastrocnémien ou soléaire est fixé à un levier isométrique dont on enregistre les mouvements.

Mécanisme d'action du curare.

Le curare injecté à l'animal (100 millièmes de milligramme par kilogramme ou plus simplement $100 \mu\text{g}/\text{kg}$) atteint les plaques motrices, se fixe sur la protéine fonctionnelle avec laquelle l'acétylcholine se combine normalement pour déclencher la contraction et celle-ci ne se produit plus. Ainsi, le curare entre en compétition avec l'acétylcholine pour la protéine fonctionnelle : le degré d'inhibition de la transmission neuro-musculaire varie avec l'importance quantitative de cette compétition, c'est-à-dire avec la dose de curare injectée. Il faut noter, en effet, que cette compétition dépend de la quantité d'acétylcholine mise en jeu physiologiquement et de la quantité de curare atteignant la plaque motrice, aussi bien que du degré d'affinité de ces deux substances pour la protéine fonctionnelle. Toute l'action du curare, au point de vue quantitatif, peut être envisagée mathématiquement sous cet angle.

Si l'on injecte un anticholinestérasique à l'animal paralysé par le curare, l'acétylcholine s'accumule dans les plaques motrices, la compétition se renverse en sa faveur et la transmission se produit à nouveau : c'est ce qui se présente quand on injecte de l'ésérine à un sujet curarisé.

L'adrénaline administrée au chat pendant le bloc neuro-mus-

culaire du curare restaure la transmission d'une façon plus ou moins intense, mais son effet est généralement passager.

Le curare agit avec plus d'intensité sur les muscles rouges (soléaire) particulièrement adaptés à maintenir une contraction très prolongée, que sur les muscles blancs (tibial antérieur) se fatiguant plus rapidement.

Si le muscle est énérvé, les fibres nerveuses centrifuges et les plaques motrices étant dégénérées, on peut toutefois le stimuler directement (électrodes d'argent) ; si l'on injecte du curare au chat ainsi préparé, on constate qu'il ne réduit pas l'intensité des réponses contractiles. Si l'on stimule directement un muscle encore muni de ses plaques motrices, la hauteur de ses contractions dépend à la fois de l'excitation directe des fibres et de leur excitation indirecte par l'intermédiaire des plaques motrices : cette deuxième composante étant mise hors jeu par le curare, l'alcaloïde réduit d'un certain pourcentage la réponse musculaire.

INHIBITION DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

Passons en revue les faits principaux observés sur les muscles des membres du chat.

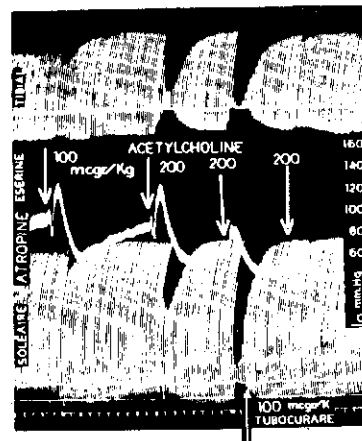


FIG. 1. - - Chat anesthésié au dial. De haut en bas, myogramme du tibial antérieur, pression artérielle, myogramme du soléaire ; stimulation du nerf sciatique. Le chat est énérvé et atropiné : les injections successives de 100, 200 et 300 μg d'acétylcholine par la veine fémorale provoquent une inhibition de courte durée. Le tubocurare accélère encore la restauration et, après son injection, l'acétylcholine est inactive.

Les inhibiteurs de la transmission neuro-musculaire appartiennent à deux groupes bien distincts que Bovet baptise pachycurares et leptocurares en se basant sur des différences de poids moléculaire. Pour notre part, comme Paton, nous préférons une autre terminologie et nous subdivisons les inhibiteurs en curarimimétiques et en acétylcholinomimétiques ; le curare peut être considéré, du moins provisoirement, comme un prototype du premier groupe qui comprend par exemple le flaxédil, le diméthyltubocurare ; les acétylcholinomimétiques sont l'iodure de décaméthonium (Paton et Zaimis, 1949), la succinylcholine (Bovet et coll., 1949), l'amyl-triméthylammonium (Dallemagne et Philippot, 1951), l'ester adipique

de la bis-choline (Ginzel et coll., 1951), par exemple. Établissons un parallèle entre ces deux groupes et essayons de justifier le classement proposé.

α) Principe de l'action inhibitrice.

Pour transmettre l'influx nerveux et induire la contraction du muscle, l'acétylcholine libérée à la terminaison du nerf doit se fixer sur des récepteurs cellulaires appartenant à la plaque motrice. Le tubocurare introduit dans la circulation s'accroche à ces récepteurs et empêche l'acétylcholine de les atteindre : il s'agit d'une inhibition compétitive (Van Maanen, 1950).

Les acétylcholinomimétiques gagnent également les récepteurs de l'acétylcholine dans la plaque motrice, et ils interviennent comme si un excès d'acétylcholine inondait cette structure (fig. 1). Le muscle se dépolarise et devient incapable de traduire l'onde de dépolarisation du nerf et de la plaque motrice en onde de contraction (Burns et Paton, 1951 ; Zaimis, 1951). Ces produits sont donc des inhibiteurs par dépolarisation du muscle, alors que les curarimimétiques sont inhibiteurs par compétition au niveau des récepteurs de l'acétylcholine.

b) Renversement de l'inhibition.

L'injection d'ésérine au cours du blocage de la transmission rétablit celle-ci parce que les cholinestérases sont inhibées et que le taux local d'acétylcholine s'élève suffisamment pour renverser la compétition en sa faveur. L'inactivation préalable des cholinestérases rend inefficace une dose normalement inhibitrice de tubocurare. Vis-à-vis du tubocurare, la Prostigmine n'agit pas, du moins apparemment, d'une façon différente de l'ésérine.

L'ésérine ne modifie pas l'action des acétylcholinomimétiques, mais la Prostigmine l'approfondit. Un fait extrêmement important est l'antagonisme réciproque qui existe entre les curarimimétiques et les acétylcholinomimétiques. L'iodure de décaminéthonium (Hutter et Pascoe, (1951) et l'amyl-triméthylammonium (Dallemagne, Gernay et Philippot, 1951) libèrent très rapidement la transmission bloquée par le tubocurare, et ce dernier est à son tour très efficace pour établir les effets musculaires de la stimulation du nerf lorsqu'ils ont été supprimés par les acétylcholinomimétiques (Dallemagne et Philippot, 1952).

c) Équilibre pharmacodynamique.

Le principe fondamental selon lequel la transmission normale exige, au niveau de la plaque motrice, la présence d'une quantité d'acétylcholine assez étroitement limitée, semble trouver une confirmation dans cet antagonisme.

Si une préparation nerf sciatique-tibial antérieur du chat devient inactive après une injection de tubocurare, c'est parce que l'acétylcholine ne peut atteindre ses récepteurs occupés par l'inhi-

biteur ; l'augmentation locale de la quantité d'acétylcholine provoquée par un anticholinestérasique ou l'introduction dans la plaque motrice d'un acétylcholinomimétique stable (non hydrolysable par les enzymes désacétylants) rétablit la transmission à condition d'être dosé avec assez de précision. Par exemple, 10 µg/kg d'iodure de décaminéthonium suppriment le blocage dû à 100 µg/kg de tubocurare. Si l'on administre une quantité plus importante d'acétylcholinomimétique, la transmission inhibée par le curare se libère

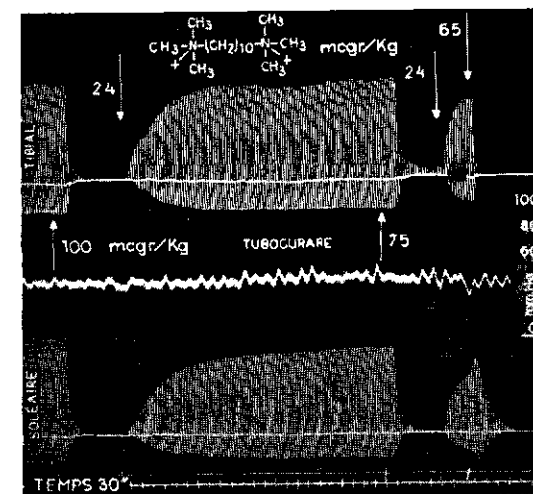


FIG. 2. — Chat anesthésié au dial

Injections successives (veine fémorale) de :
 Tubocurare (100 µg/kg) : inhibition compétitive ;
 Iodure de décaminéthonium (24 µg/kg) : restauration de la transmission ;
 Tubocurare (75 µg/kg) : inhibition compétitive ;
 Iodure de décaminéthonium (24 µg/kg) : restauration de la transmission ;
 Iodure de décaminéthonium (65 µg/kg) : inhibition par dépolarisation.

puis s'interrompt de nouveau, mais cette fois c'est par le mécanisme de dépolarisation : seule une nouvelle dose de tubocurare pourra rétablir la transmission. En appliquant successivement un curarimimétique et un acétylcholinomimétique, on peut donc passer alternativement de l'une à l'autre phase de l'équilibre à condition d'utiliser des doses convenables des produits (fig. 2). Toutefois, il arrive assez rapidement que la préparation demeure bloquée définitivement parce que les inhibiteurs, une fois appliqués à la plaque motrice, y laissent des traces, même si la transmission est redevenue apparemment normale, si bien que le mécanisme finit par se dérégler complètement.

d) Action de l'adrénaline.

L'adrénaline à faible dose (20 µg/kg) modifie peu l'action du tubocurare si elle est introduite dans la circulation une ou deux minutes avant l'inhibiteur ; si elle est injectée pendant le bloc de trans-

mission, elle le réduit de façon plus ou moins importante, mais souvent de façon passagère.

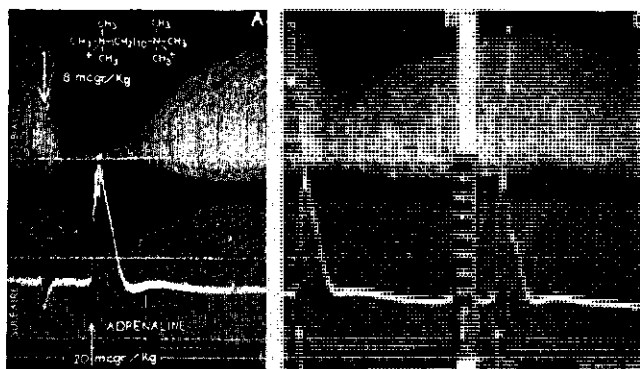


FIG. 3. — Chat anesthésié au dial

- A. L'iodure de décéméthonium inhibe plus intensément le tibial antérieur que le soléaire : l'adrénaline ne modifie pas cette action.
- B. L'iodure de décéméthonium, injecté en même temps que l'adrénaline, exerce une action fortement atténuée.
- C. Cette action devient presque nulle si l'adrénaline est injectée une minute avant le décéméthonium.

Administrée avant les acétylcholinomimétiques, elle réduit fortement ou supprime complètement leur action (fig. 3) ; elle exerce peu d'influence sur le blocage une fois établi.

e) Action sur le muscle énérvé.

Si le nerf sciatique est sectionné dix à quinze jours avant l'expérimentation des produits et si le muscle privé de ses plaques motrices est stimulé directement, on constate que le curare est inactif. Par contre, les acétylcholinomimétiques provoquent une contraction du muscle en même temps qu'une diminution de la réponse contractile à la stimulation (fig. 4) [décéméthonium (Zaimis, 1951) ; amyl-triméthylammonium (Dalleماغne et Philippot, 1952) ; ester adipique de la bis-choline (Ginzel et coll., 1951)]

f) Différence de sensibilité des muscles du même animal.

Les muscles rouges du chat (soléaire) sont plus sensibles au tubocurare que les blancs (tibial antérieur). C'est le contraire en ce qui concerne l'iodure de décéméthonium (Paton et Zaimis 1949) et l'amyl-triméthylammonium (Dalleماغne et Philippot, 1951).

On a constaté depuis longtemps que tous les muscles ne sont pas également inhibés par une dose donnée de tubocurare, que ceux du cou sont les plus sensibles et que le diaphragme se trouve parmi les moins sensibles ; toutefois la respiration diaphragmatique est fortement compromise au moment où les muscles des membres sont paralysés. L'iodure de décéméthonium ne paralyse pas non plus

tous les muscles simultanément ; mais, au moment où les muscles des membres sont complètement bloqués, le diaphragme fonctionne encore de façon intense.

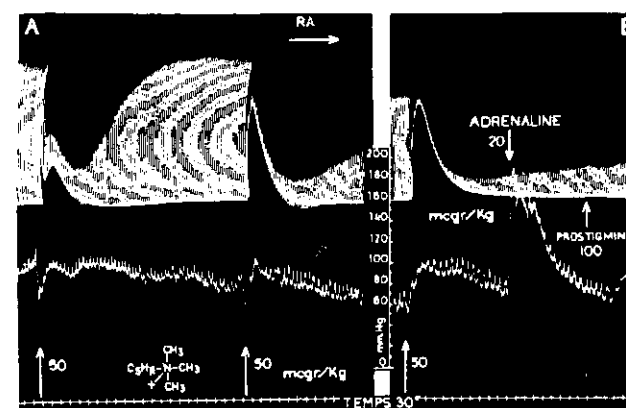


FIG. 4. — Chat anesthésié à la chloralose

Le nerf sciatique a été sectionné douze jours auparavant. L'amyl-triméthylammonium provoque une contraction du muscle soléaire en même temps qu'une réduction de myogramme obtenu par stimulation directe du muscle. L'adrénaline ne modifie pas cette inhibition par dépoliarisation.

On aurait pu espérer, en comparant les résultats obtenus sur l'animal entier et sur la préparation nerf phrénique-diaphragme isolé (méthode de Büllbring), établir pourquoi le diaphragme et les muscles des membres du chat se comportent différemment. Pour rendre ces recherches plus objectives, le diaphragme du jeune chat a été utilisé de préférence à celui du rat. Les actions du tubocurare, de l'iodure de décéméthonium et de l'amyl-triméthylammonium ont été étudiées.

Le diaphragme isolé exige souvent 100 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ de tubocurare pour être paralysé ; cette dose est supérieure à celle que l'on injecte à l'animal entier pour obtenir le blocage du soléaire (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Dans le cas de l'iodure de décéméthonium, l'écart entre les deux doses actives est dix fois plus grand. Pour l'amyl-triméthylammonium, les différences de sensibilité sont encore plus marquées : 200 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ provoquent une potentiation et 500 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ n'inhibent que légèrement le processus de transmission (Philippot, non publié).

Ces résultats s'accordent avec ce que l'on observe chez l'animal entier : le diaphragme paraît être le muscle le moins sensible au tubocurare, et il l'est nettement moins encore à l'iodure de décéméthonium et à l'amyl-triméthylammonium. Mais, quand on cherche à reproduire sur la préparation nerf phrénique-diaphragme les phénomènes d'antagonisme observés sur les membres du chat, on aboutit à un échec : l'influence inhibitrice de doses équivalentes d'amyl-triméthylammonium et de décéméthonium s'ajoute à celle du tubocurare. Dans certains cas cependant, et pour des doses bien déter-

minées, l'iodure de décaminéthonium tend à réduire l'action du tubocurare ; mais la réciproque ne semble pas vraie.

Il faut cependant faire une réserve, car la méthode des organes isolés ne permet pas d'utiliser le système circulatoire de l'animal pour introduire les composés actifs au niveau des plaques motrices, et la diffusion au travers des membranes est le seul moyen de pénétration des molécules : on peut se demander si ce fait n'est pas d'une importance capitale pour conditionner les résultats. Aussi paraît-il nécessaire d'étudier l'action des produits sur le diaphragme du chat *in situ* : cette recherche est en cours actuellement (Philippot).

g) Différence de sensibilité des diverses espèces animales.

Que l'on injecte le tubocurare à la grenouille, à l'oiseau, aux mammifères, au chat, au chien, au rat ou à la souris, on observe toujours le même phénomène : une paralysie flasque. Les doses propres à obtenir cet effet sont du même ordre de grandeur. Ce n'est nullement le cas pour l'iodure de décaminéthonium et les autres acétylcholinomimétiques. Le *rectus abdominis* de la grenouille se contracte sous son influence et l'oiseau accuse une contracture (Buttle et Zaimis, 1949), comme le muscle énérvé du chat (Zaimis, 1951) et du chien (Dallempagne et Philippot, 1952) : les mammifères sont paralysés, mais les doses propres à obtenir cet effet sont très différentes. Randall (1951) compare la sensibilité de cinq espèces animales à l'iodure de décaminéthonium et le tubocurare (tabl. I).

DOSES ACTIVES DE TUBOCURARE ET D'IODURE DE DÉCAMÉTHONIUM POUR DIVERSES ESPÈCES ANIMALES

	Chat	Chien	Lapin	Souris	Pigeon
Iodure de décaminéthonium	1	1	1	1	1
Tubocurare	8	2	1	1/7	spasme

Le chat est donc huit fois plus sensible au décaminéthonium qu'au tubocurare et la souris sept fois moins. Les différences de sensibilité du diaphragme isolé du rat et du tibial de chat au décaminéthonium auraient pu faire penser qu'il s'agit d'une question de muscle, mais il semble qu'une question d'espèce animale soit également en jeu (Brand, 1952).

En effet, un autre élément extrêmement important est que le mécanisme d'action des inhibiteurs de la transmission n'est pas le même pour tous les animaux.

Chez le chien, par exemple, le bloc dû au décaminéthonium est levé par l'adrénaline, la Prostigmine (fig. 5) et l'ésérine : il n'y a pas d'antagonisme entre ce produit et le tubocurare, mais au contraire addition des effets inhibiteurs (Philippot et Dallempagne, 1952).

L'adrénaline intervient si bien sur l'amyl-triméthylammonium chez le chien qu'elle entrave partiellement son action de façon au-

tomatique. En effet, ce dérivé exerce une activité nicotinique assez intense chez l'animal atropiné : l'hypertension est due aussi bien à la stimulation des synapses ganglionnaires qu'à une décharge brutale d'adrénaline qui suit immédiatement l'injection du produit. La transmission neuro-musculaire tend à fléchir quand celui-ci atteint les plaques motrices, mais elle se renforce immédiatement sous l'influence de l'adrénaline libérée par les surrénales. L'iodure de décaminéthonium, n'étant pas nicotinique, exerce librement son activité inhibitrice.

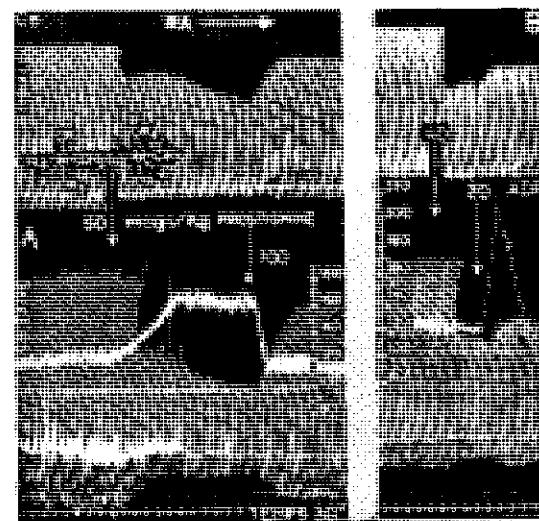


Fig. 5. — Chien anesthésié à la chloralose

A. L'iodure de décaminéthonium à forte dose (50 µg/kg), à comparer avec la dose active chez le chat (fig. 3) exerce une action peu intense qui est levée par la prostigmine et qui est réduite par (B) l'adrénaline. (Soléaire = muscles extenseurs).

Le muscle énérvé du chien se comporte vis-à-vis des acétylcholinomimétiques comme celui du chat : il accuse également une contracture intense sous l'influence des composés qui dépolarisent le muscle. La différence de comportement du muscle normal du chien et du chat dépendrait donc exclusivement des plaques motrices (Philippot et Dallempagne, 1953).

Zaimis (1952) a étudié l'action du décaminéthonium chez le chien, le singe et le lièvre : le produit ne provoque plus une inhibition par pure dépolarisation. Les muscles blancs deviennent de moins en moins sensibles si l'on répète les injections, alors que les muscles rouges le deviennent de plus en plus. Cet auteur admet que l'iodure de décaminéthonium agit d'abord par dépolarisation, puis secondairement par compétition, comme le tubocurare.

Nous sommes d'accord avec Zaimis pour déclarer que les résultats obtenus chez un animal ne peuvent être extrapolés aux autres espèces ; de plus, il semble qu'on ne puisse même pas extra-

poler d'un muscle à l'autre du même animal (Zaimis, 1952 ; Dallemagne et Philippot, 1952).

h) **Inhibiteurs de la transmission apparentés simultanément aux deux classes de produits.**

L'étude pharmacodynamique des homologues supérieurs de la série des sels d'alkyl-triméthylammonium à laquelle appartient l'amyl-triméthylammonium nous a permis de leur reconnaître des caractères particuliers.

Quand on allonge la chaîne aliphatique fixée sur l'atome d'ammonium quaternaire triméthylé, on constate, à partir du terme en C⁷, que ces produits n'accusent plus les mêmes propriétés que l'amyl-triméthylammonium, acétylcholinomimétique le plus actif des termes inférieurs de la série.

Alors que les doses de curare et d'acétylcholinomimétiques sont cumulatives, l'octyl-, le décyl- et le dodécyl-triméthylammonium, même injectés au chat à intervalles rapprochés, inhibent toujours la transmission d'une façon sensiblement égale. Tandis que le curare et l'amyl-triméthylammonium exercent une action prolongée, les homologues inférieurs de la série des sels d'alkyl-triméthylammonium n'agissent que très passagèrement.

Les doses efficaces des homologues supérieurs sont très supérieures à celles de l'amyl-triméthylammonium chez le chat.

La Prostigmine prolonge l'action de l'octyl-triméthylammonium, elle ne modifie guère celle du dérivé en C⁹ et réduit nettement celle du dodécyl-triméthylammonium.

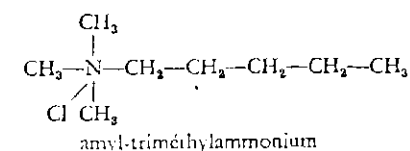
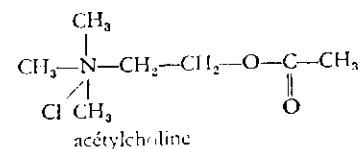
L'octyl- et le décyl-triméthylammonium provoquent à forte dose une contraction du poussin, alors que le dodécyl-triméthylammonium entraîne une paralysie.

Nous avons émis l'hypothèse (Dallemagne et Philippot, 1951) que les trois homologues supérieurs de la série des sels d'alkyl-triméthylammonium accusent deux composantes dans leur action, l'une acétylcholinomimétique et l'autre curarimimétique. Pour l'octyl- et le décyl-triméthylammonium, la première déclenche le phénomène d'inhibition, mais la deuxième, intervenant très rapidement, tend à rétablir la transmission. Pour le dodécyl-triméthylammonium, la composante curarimimétique domine plutôt, c'est du moins ce que nous observons sur le membre du chat. Plus la longueur de la chaîne alkyle s'accroît, plus l'activité acétylcholinomimétique s'efface au profit de la composante curarimimétique. L'octyl-triméthylammonium est moins actif chez le chien que chez le chat ; c'est l'inverse pour le dérivé dodécyl, alors qu'on n'observe pas de différences pour le décyl-triméthylammonium.

Quand nous considérons tous les inhibiteurs de la transmission neuro-musculaire que nous connaissons par l'expérimentation sur l'animal ou leur emploi en clinique, nous pouvons nous demander jusqu'à quel point ils sont purement compétitifs ou dépolarisants pour le chat. La question se pose même pour le tubocurare ; car, d'après Zaimis (1952), une des caractéristiques du bloc par dépolarisation est la potentiation de la contraction qui précède l'inhibi-

tion, et on rencontre occasionnellement ce fait pour ce composé (Dallemagne et Philippot, non publié) comme pour le flaxédil (Riker et Wescoe, 1951).

En ce qui concerne leur mécanisme d'action, les produits doivent se classer entre le tubocurare, considéré comme l'inhibiteur



par compétition le plus pur, et l'amyl-triméthylammonium, agent dépolarisant. Nous donnons cette qualité à ce dernier produit parce qu'il est chimiquement très proche de l'acétylcholine, dépolarisant physiologique. Entre ces deux extrêmes, nous situons les homologues supérieurs de la série des sels d'alkyl-triméthylammonium ; Zaimis (1952) y place les homologues supérieurs de la série des sels de polyméthylène-bis-triméthylammonium et en particulier le dérivé en C¹².

Nous pouvons également classer les sujets d'expérience en fonction de leur sensibilité aux composés exerçant une action dépolarisante, car, si l'on abandonne le chat pour passer à d'autres espèces animales pour lesquelles le mécanisme par dépolarisation devient moins efficace, l'inhibition de la transmission provoquée par un produit donné change d'allure et on obtient des résultats intermédiaires entre ceux obtenus chez le chat et ceux observés chez le chien.

i) **Position de l'homme dans le problème de l'inhibition.**

Zaimis (1952) a constaté que chez le singe la répétition des injections de décarnéthonium donne des effets de plus en plus marqués sur le soléaire et de moins en moins intenses sur le tibial ; au début, le tableau correspond à une action par dépolarisation et à la fin à un effet curarimimétique. Hunter (1950) et Unna et Pelikan (1951) ont constaté chez l'homme une tachyphylaxie à l'iodure de décarnéthonium ; elle pourrait s'apparenter aux résultats obtenus par Zaimis chez le singe.

D'autre part, d'après Unna, la Prostigmine n'est pas antidote de l'iodure de décarnéthonium chez l'homme, et l'injection préalable de tubocurare réduit fortement les effets inhibiteurs du décarnéthonium. Churchill-Davidson et Richardson (1952) ont même constaté que les substances anticholinestérasiques accentuent l'inhibition due au décarnéthonium. Ces constatations feraient supposer que l'homme se comporte comme le chat vis-à-vis de l'iodure de décarnéthonium ; la tachyphylaxie tend cependant à s'opposer à cette conclusion. La position de l'homme dans le problème n'est donc pas encore nettement établie.

Une constatation très intéressante de Churchill-Davidson et

Richardson (1952) concerne la myasthénie grave : pour ces auteurs, le myasthénique est peu sensible au décaminéthonium et l'inhibition provoquée par ce dernier est supprimée par les anticholinestérasiques : la myasthénie grave correspond à un changement du mode de réponse de la plaque motrice. Chez ces sujets, l'acétylcholine n'est plus exclusivement une substance dépolarisante. Vis-à-vis des inhibiteurs de la transmission, le myasthénique ne se comporte plus comme le chat, mais comme le chien.

Chez le sujet normal l'injection intra-artérielle d'acétylcholine (100 à 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$) provoque une flexion des doigts et du poignet : chez les myasthéniques, le seuil est relevé comme si la sensibilité à l'acétylcholine était réduite. De plus grandes quantités d'acétylcholine injectées à l'homme normal provoquent une parésie, alors qu'elles déterminent l'apparition d'une contraction chez les myasthéniques.

Ces sujets sont anormalement sensibles au tubocurare.

On se demande quelle est l'origine de cette maladie et diverses hypothèses ont été émises à ce sujet : excès d'activité des cholinestérases, présence d'une substance curarisante dans le sang, etc., mais rien n'est prouvé.

j) Prostigmine et éserine.

L'activité anticurare de la Prostigmine a d'abord été attribuée à son action anticholinestérasique due au groupe carbamate de sa molécule, mais elle pourrait l'être au groupe ammonium quaternaire qu'elle renferme (Riker et Wescoe, 1946). En effet, lorsque le groupe carbamate de la Prostigmine est enlevé, elle conserve sa propriété anticurare (Cowan, 1936). Ainsi, chez le chat, la première phase de l'action de la Prostigmine correspondrait à l'intervention anticurare de l'amyl-triméthylammonium ou de l'iodure de décaminéthonium, mais serait soutenue par l'intervention de la molécule sur les cholinestérases.

En fait, injectée au chat à la dose de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, la Prostigmine inhibe la transmission neuro-musculaire et exerce un effet cumulatif. Elle ajoute son action à celle de l'iodure de décaminéthonium et de l'amyl-triméthylammonium : comme elle s'oppose à celle des curarimimétiques, elle paraît donc bien agir comme agent dépolarisant chez le chat. Injectée à cette dose chez le chien, elle exerce le même effet que l'éserine : elle provoque une potentiation de la contraction musculaire induite par la stimulation du nerf, et cet effet paraît bien dépendre exclusivement de son pouvoir sur les cholinestérases. Pour que la prostigmine augmente la hauteur du myogramme des muscles du membre du chat, elle doit être injectée à dose plus faible, de l'ordre de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$: cet effet semble étranger à l'action anticholinestérasique et apparenté à la potentiation qu'exercent à faible dose toutes les substances dépolarisantes. Le rôle que joue la Prostigmine au niveau de la plaque motrice des animaux sensibles ou non au mécanisme d'inhibition par dépolarisation est extrêmement complexe, parce qu'il est caractérisé par la combinaison de plusieurs composantes capables de jouer dans

le même sens ou en sens inverse selon l'espèce animale utilisée pour les recherches. Ce n'est pas absolument le cas pour l'éserine, qui ne renferme pas de groupe ammonium quaternaire.

Conclusions

Il existe chez le chat deux mécanismes d'inhibition de la transmission neuro-musculaire : la dépolarisation est l'élément fondamental de l'un, la compétition celui de l'autre. Ces deux mécanismes s'opposent réciproquement.

On connaît des produits qui agissent chez le chat par dépolarisation, d'autres par compétition, mais certains composés occupent une position intermédiaire : leur action paraît relever à la fois des deux mécanismes.

Les différences d'espèce animale sont très importantes : certains sujets sont peu sensibles aux produits agissant chez le chat par dépolarisation : le phénomène de compétition paraît général chez le chien.

Un autre ordre de complications intervient encore : chez le même animal, tous les muscles ne répondent pas de la même façon aux inhibiteurs. Le diaphragme, en particulier, n'obéit pas aux mêmes lois que les muscles des membres. Ces constatations d'ordre pharmacodynamique suggèrent que le mécanisme de transmission du nerf au muscle est plus complexe qu'on ne l'admet actuellement et que certains facteurs nous échappent encore.

La position de l'homme dans le problème de la transmission neuro-musculaire est encore mal définie ; il paraît cependant que les plaques motrices et le muscle de l'homme normal sont sensibles aux substances dépolarisantes.

BIBLIOGRAPHIE

- BOVET D., BOVET-NITTI F., GUARINO S., LONGO V. G. et MAROTTA M. : *Rend. Ist. Sup. di Sanità*, 12, 106, 1949.
Ann. N.Y. Acad. of Sci., 54, 407, 1951.
 BRAND H. : *Experientia*, 8, 273, 1952.
 BROWN G. L. et FELDBERG W. : *J. Physiol.*, 86, 290, 1936.
 BURNS B. D. et PATON W. D. M. : *Abstracts XVIII. Int. Physiol. Congr.*, 1950, 136.
J. Physiol., 115, 41, 1951.
 BUTTLE G. A. H. et ZAIMIS E. J. : *J. Pharm. Pharmacol.*, 1, 991, 1949.
 CHURCHILL-DAVIDSON H. C. et RICHARDSON A. T. : *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.*, 15, 129, 1952.
Proc. Roy. Soc. Med., 45, 179, 1952.
Nature, 170, 617, 1952.
 COWAN S. L. : *J. Physiol.*, 93, 215, 1938.
 DALLEMAGNE M. J., GERNAY J. M. et PHILIPPOT E. : *Arch. Internat. Physiol.*, 59, 26, 1951.
 et PHILIPPOT E. : *Arch. Internat. Physiol.*, 59, 374, 1951.
Arch. Internat. Physiol., 59, 407, 1951.
Aesth. et Analg., 9, suppl. 1 : 1.
 et PHILIPPOT E. : *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 601, 1952.
Arch. Ital. Sc. Farmacolog., 3, 3, 1953.

- FELDBERG W. : *Brit. Med. Bull.*, 7, 967, 1951.
- GINZEL K. H., KLUPP H. et WERNER G. : *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* 213, 453, 1951.
- HUNTER A. R. : *Brit. J. Anesth.*, 22, 218, 1950.
- HUTTER O. F. et PASCOE J. E. : *Brit. J. Pharmacol.*, 6, 691, 1951.
- PATON W. D. M. et ZAIMIS E. J. : *Physiol.*, 108, 34, 1949.
- *Brit. J. Pharmacol.*, 4, 381, 1949.
- *J. Physiol.*, 112, 311, 1951.
- *Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 54, 433, 1951.
- *Pharmacolog. Rev.*, 4, 219, 1952.
- PHILIPPOT E. et DALLEMAGNE M. J. : *Experientia*, 8, 273, 1952.
- *Arch. Internat. Physiol.*, 59, 357, 1951.
- *Arch. exp. Path. u. Pharmacol.*, 220, 100, 1953.
- RANDALL L. O. : *Ann. N. Y. Acad. of Sci.*, 54, 460, 1951.
- RIKER W. F. et WESCOE W. C. : *J. Pharmacol.*, 88, 58, 1946.
- *Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 54, 373, 1951.
- UNNA K. R. et PELIKAN E. W. : *Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 54, 480, 1951.
- VAN MAANEN E. F. : *J. Pharmacol.*, 99, 255, 1950.
- ZAIMIS E. J. : *J. Physiol.*, 112, 176, 1951.
- *Nature*, 170, 617, 1952.
- *II^e Congrès Internat. Biochimie*, Paris, 1952, 442.
- Communication personnelle, 1952.