

**Essais d'anesthésie prolongée
par la 5-hydroxytryptamine (sértonine) et contrôlée
par des drogues à action neurovégétative.
II. — Etude chez le Rat.**

par J. CAHN, G. GEORGES et R. PIERRE.

Dans une étude préliminaire publiée ici même (1) nous avons montré que le sulfate double de 5-hydroxytryptamine et créatinine était capable de prolonger la durée du sommeil induit par le pentothal chez le Rat. Nous avons posé comme hypothèse de travail que cette action pouvait être due à une mise en jeu du système parasympathique. Nous avons étudié dans le présent travail la possibilité de prolonger ou de raccourcir le sommeil sous pentothal-sértonine par des drogues à action sympathomimétique, sympatholytique, parasympathomimétique, parasympatholytique, anticholinestérasique et antihistaminique.

19 corps ont été essayés ; 11 d'entre eux ont été administrés à des rats simplement endormis au pentothal sans sértonine afin de voir si par eux-mêmes ils modifiaient la durée du sommeil. On trouvera dans les tableaux I et II les résultats détaillés des 219 rats testés.

Nbre de rats	Drogues administrées mg/kg (s-cut)	Variation % par rapport au pentothal seul
3	Acétylcholine 8	38
»	» 25	(243)
»	» 27	96
»	» 70	+
»	Prostigmine 0,03	+
»	» 0,18	108
»	» »	117
»	Ac. yohimbique 1	0
»	Régitine 7	112
»	Largactil 8,5	188
»	Hydergine 0,15	0
»	Atropine 0,25	-21
»	» »	»
»	(45 min après pentothal)	-23
»	Atropine 0,15	112
»	Sandostène 7	58
»	Adréaline 0,30	23
»	Ephédrine 80	44
»	Résérpine 3	0

Tableau I.

Effet de l'administration préalable de différents composés sur la durée de la narcose au pentothal chez le Rat.

(1) R. Pierre et J. Cahn, *C. R. Soc. Biol.*, 1955, t. 149, p. 1406.

Nbre de rats	5-hydroxy-tryptamine mg/kg	Drogues administrées mg/kg (s-cut.)		Variation % par rapport à la durée de la narcose au pentothal potentialisée par la 5-hydroxytryptamine
4	2	Acétylcholine	8	-28
3	2	»	25	12
5	2	»	25	185
5	20	»	25	4
5	2	»	70	(+)
5	2	Prostigmine	0,03	(+)
5	2	»	0,18	55
5	20	»	0,18	0
5	2	Yohimbine	30	(+) tox.
5	20	Ac. yohimbique	1	0
5	20	Régitine	7	57
5	20	Largactil	8,5	(580)
5	20	Hydergine	0,15	(316)
3	2	Atropine	0,15	(-52)
3	2	»	0,15	(-54)
3	2	»	0,8	(-43)
5	20	»	1,5	(-15)
5	20	Banthine	15	12
5	20	Sandostène		-18
5	20	Adrénaline	0,3	(15)
5	20	Ephédrine	80	(5)
5	2	Maxiton	1,5	(0)
5	2	Diparcol	30	- tox.
5	20	»	30	23
5	20	Résérpine	3	0
5	2	L.S.D.	0,05	(-35)
5	20	»	0,1	-13
5	20	Scopolamine	3	+ tox.
5	20	Morphine	2	(0) tox.
5	20	Dolosal	50	(+) tox.

Tableau II.

Influence de l'administration de différentes drogues sur la durée de la narcose au pentothal potentialisée par la 5-hydroxytryptamine chez le Rat.

Discussion des résultats. — La yohimbine, la morphine, la scopolamine et le dolosal sont toxiques chez le Rat. Cette toxicité n'a pas permis d'observations valables. Le maxiton, l'acide yohimbique et la résérpine sont dépourvus d'action. Le sandostène et l'éphédrine potentialisent l'anesthésique alors qu'ils sont sans action quand on ajoute de la sérotonine. L'atropine qui seule diminue la durée du sommeil de 20 p. 100 renforce encore son action en présence de sérotonine (-50 p. 100). La banthine et l'acide lysergique (LSD) ont une action moyenne sur l'anesthésie prolongée par la 5 HT (moins 20 p. 100). Le diparcol a donné des résultats variables. L'hydergine qui seule ne modifie pas la durée de l'anesthésie, augmente énormément celle-ci quand on adjoint de la sérotonine (+ 300 p. 100). La chlorpromazine, potentialisateur connu (+ 180 p. 100), est le plus puis-

sant des corps qui augmentent la durée de la narcose en présence de sérotonine (+580 p. 100). L'acétylcholine donne des résultats presque voisins, seule (+240 p. 100) ou en présence de sérotonine (+180 p. 100). La prostigmine, la régatine et l'adrénaline qui, seules, allongent sensiblement la durée du sommeil (+110 p. 100, +110 p. 100, +25 p. 100), sont plutôt en opposition avec la sérotonine (+55 p. 100, +55 p. 100, +15 p. 100).

Conclusions. — Chez le Rat, les meilleurs antagonistes de la sérotonine, au point non seulement d'annuler son action mais de raccourcir encore davantage la durée du sommeil, se sont révélés être la banthine, l'acide lysergique et surtout l'atropine. Au contraire, les corps qui augmentent encore plus la durée du sommeil sont dans l'ordre décroissant : la chlorpromazine, l'hydergine, l'acétylcholine et à un degré moindre la prostigmine et la régatine.

(Laboratoire de Thérapeutique expérimentale
et Laboratoire du Centre médicochirurgical cardiovasculaire,
Hôpital de la Pitié).

Toxicité et pouvoir curarisant de sels d'ammonium quaternaire dérivés de polyméthylène bis-éthylthéophylline.

par HÉLÈNE MORIN.

Poursuivant l'étude des dérivés de la diéthylaminoéthylthéophylline (1*), nous avons pu constater que le passage de l'azote trivalent à l'azote pentavalent faisait apparaître des propriétés curarisantes. Si pour l'iodométhylate et l'iodoéthylate de diéthylaminoéthylthéophylline, les doses curarisantes se confondent avec les doses toxiques, le chlorobenzylate de cette base supprime nettement la transmission neuromusculaire avant de déterminer l'arrêt respiratoire (2*).

Il nous a paru intéressant de chercher à obtenir des molécules plus franchement curarisantes, conservant encore les propriétés tonocardiaques de la théophylline, ou du moins, dénuées d'effet dépresseur, capables en outre de retarder l'apparition de l'inhibition respiratoire au cours de la curarisation.

Les recherches des dernières années, en particulier celles de Barlow et Ing, Paton et Zaimis, Bovet, Cheymol et leurs collaborateurs (3*) ont mis en évidence l'importance de structures moléculaires comportant deux fonctions ammonium quaternaire séparées par une chaîne aliphatique ou aromatique dont la longueur conditionne très étroitement l'activité curarisante.

(1*) Voir A. Quevauviller, *Actualités pharmacologiques*, 8^e série, p. 107, Masson édit., Paris, 1955.

(2*) A. Quevauviller, H. Morin et P. Chabrier, *Thérapie*, 1954, t. 9, p. 726.

(3*) Voir J. Cheymol, *Actualités pharmacologiques*, 7^e série, p. 37, Masson édit., Paris, 1954.