

LSD 330/Gy

CONTRIBUTION A L'ACTION PHARMACOLOGIQUE
EXERCÉE PAR LA SÉROTONINE.
SUR QUELQUES ORGANES ISOLÉS
(INTESTIN ET OREILLETTE) *

PAR

Jeanne LÉVY et Estera MICHEL-BER**Travail effectué avec l'aide technique de Laja LIBLAU***(Laboratoire de Jeanne Lévy, Faculté de Médecine et Institut Fournier.)*

La sérotonine fit l'objet de travaux variés, biochimiques, physiologiques et pharmacologiques, depuis l'identification de l'entéramine, extraite des cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale et étudiée par ERSPAMER et ses collaborateurs, et du principe vaso-constricteur, isolée du sérum et du sang défibriné par PAGE, RAPPORT et leurs collaborateurs, au sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine (sérotonine). Cette identification fut confirmée par la réalisation de la synthèse de la 5-hydroxytryptamine par HAMLIN et FISCHER (1951).

Dans deux importantes revues comportant une abondante bibliographie, ERSPAMER (1954 a) et PAGE (1954) rassemblèrent de nombreux documents concernant la distribution de la sérotonine dans l'organisme, sa biosynthèse, son métabolisme, sa signification biologique et ses actions pharmacologiques. Plus récemment, ERSPAMER (1956) a résumé l'ensemble de nos connaissances au sujet de cette substance et a examiné ses antagonistes et DE GENNES et DE FOSSEY (1956) ont examiné sa participation éventuelle à certaines manifestations pathologiques.

Cependant, son rôle physiologique n'est pas élucidé ; il faudra sans doute encore de nombreuses recherches avant de savoir si elle peut être considérée, à juste titre, comme un médiateur chimique d'importance majeure.

Les effets pharmacologiques de la sérotonine s'exercent sur de nombreux systèmes, muscles lisses, cœur, appareil respiratoire, reins et système nerveux central.

* Reçu le 1^{er} octobre 1956.

Tous les auteurs décrivent une action contracturante exercée par la sérotonine sur les muscles lisses. Ses effets spasmodiques se traduisent notamment par l'augmentation du tonus et du péristaltisme intestinal.

Sur le duodénum isolé de Rat, ERSFAMER (1950), utilisant des extraits de muqueuse intestinale, signale la sensibilité remarquable de cet organe à l'entéramine.

Cependant, des travaux de RAPPORT et KOELLE (1953), de FREYBURGER et coll. (1952), de FELDBERG et TOH (1953), de ROCHA E SILVA et coll. (1953), de GADDUM (1953 a), de GADDUM et HAMEED (1954), de ROBERTSON (1953), sur l'iléum isolé de Cobaye, se dégagent des faits contradictoires, en particulier en ce qui concerne le degré d'antagonisme sérotonine-atropine.

Même en se limitant aux effets exercés par la sérotonine sur l'intestin isolé, les auteurs n'ont pu se mettre d'accord sur son mécanisme d'action. Alors que ROCHA E SILVA et coll. (1953) considèrent la sérotonine comme un excitant des fibres post-ganglionnaires cholinergiques du plexus intramural, GADDUM et HAMEED (1954) réfutent cette hypothèse et admettent qu'elle agit au niveau des cellules ganglionnaires, sur des récepteurs qui lui sont particuliers.

Avec les techniques qui nous sont propres, nous avons repris cette étude, tant sur le duodénum isolé de Rat, que sur l'iléum isolé de Cobaye. Par l'utilisation de divers agents pharmacologiques, nous avons apporté quelques éclaircissements à l'action complexe exercée par la sérotonine sur le muscle lisse de l'intestin; en particulier, nous avons pu mettre en évidence un effet dépresseur.

D'autre part, quelques auteurs ont examiné l'action de la sérotonine sur l'oreillette droite isolée de Chat, de Lapin et de Cobaye. Si tous ont reconnu l'existence de phénomènes de tachyphylaxie prolongés et importants, des divergences apparaissent dans leurs résultats; Mac CAWLEY et coll. (1952), SINHA et WEST (1953) sur l'oreillette de Lapin, MAGISTRETTI et VALZELLI (1955) sur l'oreillette de Chat et de Cobaye, signalent, sous l'influence de la sérotonine, une réponse chronotrope et inotrope positive, qui n'a pas été retrouvée par LOUBATIÈRES, SASSINE et MAUCHE (1955). De plus, SINHA et WEST (1953), sur l'oreillette de Lapin, ont observé une courte période d'inhibition de l'amplitude des contractions, précédant la phase stimulante.

Afin d'apporter quelques précisions dans ce domaine, nous avons analysé, à l'aide de divers agents pharmacologiques, l'action exercée par la sérotonine sur l'oreillette droite isolée de Lapin et de Cobaye.

Les résultats obtenus sur le muscle lisse de l'intestin et sur le tissu cardiaque de l'oreillette nous ont paru présenter une concordance suffisante pour justifier quelques-unes des hypothèses que nous développerons dans cet article, sur le mécanisme de l'action pharmacologique de la sérotonine.

TECHNIQUES

1° Nous avons utilisé soit le duodénum isolé de Rat, soit l'iléum isolé de Rat et de Cobaye.

Les mouvements de l'organe isolé sont enregistrés par la technique de MAGNUS, suivant le protocole expérimental antérieurement décrit (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1953).

2° Nous avons eu recours, soit à l'oreillette droite isolée de Lapin, soit à l'oreillette droite isolée de Cobaye.

Les oreillettes des animaux, Lapin, Cobaye, fraîchement tués, sont soigneusement disséquées. Elles sont maintenues dans 40 cm³ d'une solution de LOCKE (1) à pH 8,2 maintenue à 29°C, dans laquelle on fait passer un courant d'oxygène pur.

L'amplification et l'enregistrement du mécanogramme sont effectués avec le même dispositif que celui qui a été utilisé pour l'intestin isolé.

L'automatisme de l'oreillette droite reprend, après des temps variables, lors de son immersion dans le liquide de LOCKE et de l'oxygénation de celui-ci. Il nous est apparu que ce temps est plus prolongé pour le Lapin que pour le Cobaye.

Il est absolument nécessaire, pour poursuivre des expériences de longue durée, 3 à 4 heures, de faire passer un courant d'oxygène pur ; le carbogène (5 volumes de CO₂ pour 95 volumes d'oxygène) est toxique. Dans le cas où l'on veut absolument utiliser l'air, il faut lui faire traverser une solution de soude ou de potasse et l'expérience se poursuit moins longtemps.

Il est indispensable d'effectuer le lavage avec un liquide de LOCKE maintenu à température constante, 29°C.

L'oreillette gauche est, le plus souvent, dépourvue d'automatisme, sauf dans quelques cas exceptionnels.

3° Les agents pharmacodynamiques utilisés ont été les suivants :

a) la sérotonine (2) sous la forme de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine (5 HT) ;

b) des excito-ganglionnaires : le chlorhydrate de nicotine, l'iodométhylate de β-diméthylaminoéthoxy, benzène (iodure de phénoxycholine) et l'iodure de tétraméthyl, ammonium ;

c) un parasympathomimétique : le chlorure d'acétylcholine ;

d) un parasympatholytique : le sulfate d'atropine ;

e) des sympathomimétiques : les chlorhydrates d'adrénaline, de noradrénaline, d'éphédrine et un dérivé chimiquement voisin mais non sympathomimétique, la monosemicarbazone de l'adrénochrome (adrénoxyl) ;

f) des adrénolytiques : le tartrate d'ergotamine, le chlorhydrate d'yohimbine, le phosphate de 6-allyl-6,7-dihydro-5H-dibenz-(c, e) azépine (Ro 2-3248 ou ilidar ou azapétine) ;

g) des spasmolytiques : le chlorhydrate de papavérine et le chlorhydrate de cyclohexylecyclohexane-carboxylate de 2-pipéridino éthyle (J. L. 1078, dihéxyvérine ou spasmodex) ;

h) un antagoniste musculaire de la sérotonine : le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD ou délyside) ;

i) des ganglioplégiques : le dibromure de pentane bi(triméthylammonium) ou pentaméthonium, le dibromure de hexane bi(triméthylammonium) ou hexaméthonium, le bromure de tétraéthylammonium ;

j) un anticholinestérasique : le sulfate d'ésérine ;

k) des curarisants : le triodoéthylate de tri(β-diéthylaminoéthoxy) 1-2-3 benzène (gallamine ou flaxédil), le diiodure d'hexaméthylène-bis-carbaminoylcholine ou 606 HC et le dichlorhydrate de d-tubocurarine ;

l) un anesthésique local bloquant la conduction au niveau des fibres préganglionnaires, le chlorhydrate de procaine ;

(1) La composition de la solution LOCKE utilisée est la suivante : ClNa : 9 g ; ClK : 0,42 g ; Cl₂Ca sec : 0,36 g ; CO₂NaH 0,3 g ; glucose : 2 g ; eau : q. s. p. 1000 cm³.

(2) Nous remercions chaleureusement les laboratoires AUCLAIR, DELAGRANGE, GRÉMY, LEMATTE et BOINOT, SANDOZ et SPÉCIA qui nous ont gracieusement offert respectivement l'acide adénosine-triphosphorique, le pentaméthonium, la sérotonine, l'acétylcholine, le diéthylamide de l'acide lysergique, la mépyramine et la prométhazine.

m le bichlorhydrate d'histamine et des antihistaminiques, le chlorhydrate de diméthylamino-2-méthyl-2-éthyl N-thiodiphénylamine (prométhazine ou phénergan) ; le maléate acide de diméthylaminoéthyl-N paraméthoxybenzyl N- α -aminopyridine (mépyramidine ou néoantergan) ;

n l'acide adénosine-triphosphorique (ATP) sous la forme de sel monosodique.

4° Toutes les substances additionnées au bain dans lequel sont immergés soit l'intestin, soit l'oreillette, sont amenées à une concentration telle que leur volume ne dépasse pas 1 cm³.

Les agents pharmacodynamiques sont mis en contact avec l'organe pendant des temps variables, qui sont indiqués dans chaque cas particulier.

L'intervalle de temps qui s'écoule entre le lavage et l'administration des diverses substances est variable.

Par suite des phénomènes de tachyphylaxie (ERSPAMER, 1954 a), la sérotonine est administrée toutes les cinq à huit minutes à l'intestin et toutes les 45 à 60 minutes à l'oreillette.

Les excito-ganglionnaires sont administrés toutes les 8 à 10 minutes après le lavage de l'organe.

RÉSULTATS

INTESTIN.

Duodénum de Rat.

Étant donné les similitudes observées dans les effets exercés par la sérotonine et l'acide adénosinetriphosphorique, sur le duodénum de Rat, nous avons été amenées à analyser leurs effets respectifs en présence des mêmes agents pharmacologiques.

A) Sérotonine (5 HT).

Sur le duodénum de Rat, 5 HT exerce, le plus souvent, une action spasmodogène plus ou moins importante et durable, à des concentrations variant de 5×10^{-8} à $7,5 \times 10^{-8}$ (fig. 1) ; elle disparaît rapidement par lavage.

Cette action n'est pas immédiatement reproductible, lorsqu'on administre, sans interruption, et après lavage de l'organe, les mêmes doses, même lorsque celles-ci sont peu élevées. Un phénomène de tachyphylaxie apparaît (ERSPAMER, 1946), nié par ROBERTSON (1953). Cependant, il n'est pas très durable, il suffit de séparer les administrations successives d'une même dose de 5 HT d'un intervalle de cinq à huit minutes, pour reproduire des effets identiques. Dans ces conditions, des doses croissantes de 5 HT produisent, dans une certaine limite, des effets dont l'importance est fonction de la dose utilisée.

Sur certaines préparations, 5 p. 100 des cas environ, on peut obtenir, par administration des concentrations moyennes ($1,25 \times 10^{-6}$), une action biphasique, dépressive puis contracturante. Nous indiquerons, ci-dessous, les conditions qui permettent d'obtenir cette action sur 90 p. 100 des préparations.

1° Action spasmodogène.

Nous avons examiné l'influence de divers agents pharmacologiques sur l'action spasmodogène exercée par 5 HT.

a) Action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).

LSD est considéré comme un des antagonistes les plus puissants de 5 HT actif *in vivo* (ERSPAMER, 1954 *b*) et *in vitro* (GADDUM, 1953 *a*, GINZEL et KOTTEGODA, 1953, GADDUM et HAMEED, 1954). Il inhibe notamment, d'après GADDUM et HAMEED (1954), les effets de 5 HT sur certains muscles lisses, utérus de Rat et vaisseaux de l'oreille de Lapin, tandis qu'il n'exerce qu'une faible action sur l'action spasmodogène que 5 HT exerce sur l'iléum de Cobaye,

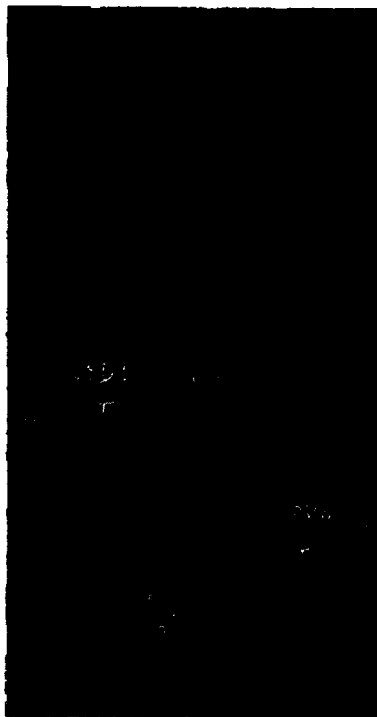


Fig. 1. — Duodénum isolé de Rat maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de TYRODE. En 5 HT₁, addition de 50 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; En 5 HT₂, addition de 100 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine-crétinine ; LSD 1, addition de 5 µg de diéthylamide de l'acide lysergique ; LSD 2, addition de 10 µg de diéthylamide de l'acide lysergique.

même lorsque de fortes concentrations sont utilisées. Il inhibe l'action vasoconstrictrice exercée par 5 HT sur les vaisseaux pulmonaires et les vaisseaux de la patte du Chien (GINZEL et KOTTEGODA, 1953).

Cependant, dans 50 p. 100 de nos essais, LSD, utilisé à des concentrations variant de 2,5 à 25 × 10⁻⁸ et mis en contact une minute avec l'organe, diminue l'action spasmodogène de 5 HT ou la modifie qualitativement. Au lieu d'une action contracturante prolongée jusqu'au moment du lavage de l'organe, l'effet contracturant est immédiatement suivi d'une décontraction ; cependant l'organe se maintient à un tonus plus élevé que le tonus primitif (fig. 1).

Sur 50 p. 100 des préparations, le LSD, aux mêmes concentrations, fait apparaître une action biphasique, dépressive puis contracturante (fig. 2 et 4.)

Nous avons vérifié qu'aux mêmes concentrations LSD ne modifie ni l'effet dépresseur dû aux chlorhydrates d'adrénaline (fig. 3) et de noradrénaline ($1,25$ à $2,5 \times 10^{-6}$), ni l'effet spasmogène dû au chlorure d'acétylcholine ($2,5 \times 10^{-6}$), ni l'effet biphasique obtenu après administration de chlorhydrate de nicotine ($7,5 \times 10^{-7}$).

b) *Action du chlorhydrate de papavérine.*

Le chlorhydrate de papavérine, après un contact d'une minute avec l'or-

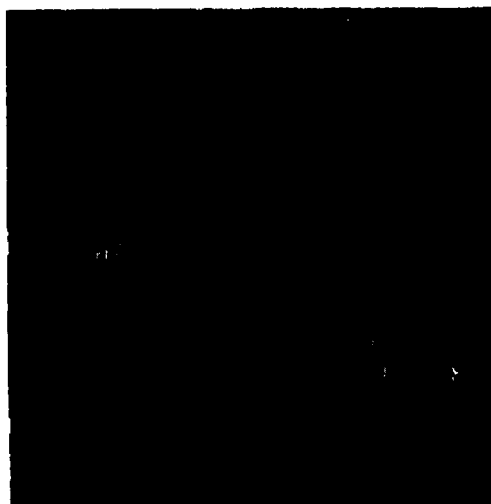


FIG. 2. — Duodénum isolé de Rat maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de TYRODE. En 5HT, addition de 100 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; En LSD, addition de 2 µg de diéthylamide de l'acide lysergique ; en A, addition de 0,5 µg de sulfate d'atropine.

gane, aux concentrations de $1,25 \times$ à 5×10^{-6} , qui permettent de réduire de 70 p. 100 l'effet spasmogène provoqué par le chlorure de baryum ($2,5$ à $3,75 \times 10^{-6}$), diminue d'environ 50 p. 100 l'effet spasmogène provoqué par 5 HT ($2,5 \times 10^{-7}$).

c) *Action du sulfate d'atropine.*

Le sulfate d'atropine, mis en contact une minute avec l'organe, aux concentrations de 5 à 25×10^{-6} , auxquelles il réduit considérablement l'effet spasmogène provoqué par le chlorure d'acétylcholine, influence différemment, suivant les préparations, l'effet spasmogène résultant de l'administration de 5 HT.

Lorsqu'on utilise de faibles concentrations de 5 HT (5×10^{-7}), l'atropine diminue parfois, quelque peu, ses effets spasmogènes. Lorsque de fortes

concentrations de 5 HT sont employées ($5 \text{ à } 10 \times 10^{-6}$), le sulfate d'atropine n'exerce aucune action apparente.

d) *Action du chlorhydrate de cyclohexylcyclohexanecarboxylate de 2-pipéridino-éthyle* (J. L. 1078, *dihéxyvérine*).

Le J. L. 1078 est considéré comme un spasmolytique papavérinique et atropinique (Jeanne LÉVY et B. TCHOUBAR, 1947, 1950, 1952 ; Jeanne LÉVY et SIOU, 1954). Mis en contact une minute avec l'organe, à des concentrations variant de $5 \text{ à } 10 \times 10^{-8}$, auxquelles il réduit les effets spasmogènes provoqués par le chlorure d'acétylcholine ou le chlorure de baryum, il est capable de réduire, dans la même mesure, l'effet spasmogène provoqué par de faibles concentrations de 5 HT ($1,25 \times 10^{-7}$).

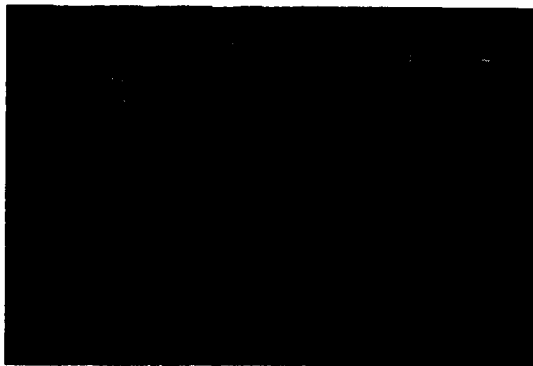


FIG. 3. — Duodénum isolé de Rat, maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de TYRODE. En A, addition de 0,5 µg de chlorhydrate d'adrénaline ; en LSD, addition de 10 µg de diéthylamide de l'acide lysergique.

En présence de concentrations plus élevées de $1,25 \text{ à } 2,5 \times 10^{-7}$ de 1078, sur certaines préparations, 5 HT à la concentration de $1,25 \times 10^{-8}$ exerce une action biphasique, faiblement dépressive puis fortement spasmogène (fig. 4).

e) *Action des méthoniums.*

Les dibromures d'hexaméthonium et de pentaméthonium, aux concentrations de $5 \text{ à } 10 \times 10^{-6}$, après contact d'une à deux minutes avec le duodénum, sont sans influence sur l'effet spasmogène provoqué par 5 HT ($2,5 \text{ à } 50 \times 10^{-7}$).

f) *Action du chlorhydrate de nicotine.*

Le chlorhydrate de nicotine, à des concentrations variant de $1 \text{ à } 2,5 \times 10^{-6}$, est sans influence sur l'action spasmogène provoquée par 5 HT.

Par contre, à la concentration de $2,5 \times 10^{-6}$, à laquelle le chlorhydrate de nicotine supprime l'action biphasique provoquée par l'iodure de phénoxycholine ($7,5 \times 10^{-6}$) et ne modifie pas l'effet spasmogène du chlorure d'acétylcholine, cette substance réduit, faiblement, l'effet spasmogène de 5 HT (fig. 5).

g) *Action du sulfate d'ésérine.*

Après action du sulfate d'ésérine (5 à $12,5 \times 10^{-8}$), pendant deux minutes, les effets spasmogènes, provoqués par des concentrations de $2,5$ à 10×10^{-6} de 5 HT, ne subissent que de faibles modifications.

h) *Action de la prométhazine (ou phénergan).*

La prométhazine, à la concentration de 5×10^{-8} , ne modifie pas l'action spasmogène provoquée par 5 HT. A la concentration de $1,25 \times 10^{-7}$, elle



FIG. 4. — Duodénum isolé de Rat, maintenu en survie dans 40 cm^3 de liquide de TYRODE. En N, addition de $30 \mu\text{g}$ de chlorhydrate de nicotine ; en 5 HT, addition de $50 \mu\text{g}$ de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en $D_{1,2,3}$, $2,5$ et $10 \mu\text{g}$ de cyclohexyl cyclohexanecarboxylate de 2-piperidino-éthyle ; en LSD, addition de $5 \mu\text{g}$ de diéthylamide de l'acide lysergique.

diminue l'action spasmogène provoquée, soit par 5 HT ($6,25 \times 10^{-7}$), soit par le chlorure d'acétylcholine (5×10^{-8}).

2° *Action biphasique.*

L'action biphasique, dépressive puis contracturante, qui apparaît sur 5 p. 100 des préparations par administration de 5 HT, est, quant à son aspect, tout à fait comparable à celle qu'exercent, sur les mêmes préparations, les excito-ganglionnaires.

Cette action peut être retrouvée plus régulièrement (dans 50 p. 100 des préparations) en soumettant celles-ci à divers agents pharmacologiques, notamment au diéthylamide de l'acide lysergique ou LSD (5 à 25×10^{-8}),

ou même très régulièrement (90 p. 100 des préparations) en les soumettant à la fois, successivement, à LSD et au sulfate d'atropine, puis à 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$).

Par contre, LSD utilisé à fortes concentrations ($1,25 \times 10^{-6}$) supprime totalement les effets dépresseurs de la sérotonine et diminue les effets du chlorhydrate d'adrénaline.

Le sulfate d'atropine, aux concentrations de $1,25$ à $2,5 \times 10^{-6}$, administré une minute avant LSD (5 à 25×10^{-6}), lui-même mis en contact avec l'in-



FIG. 5. — Duodénum isolé de Rat, maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de TYRODE. En N, addition de 1 mg de chlorhydrate de nicotine ; en P, addition de 300 µg d'iodure de phénoxycholine ; en S, addition de 1 µg de chlorure d'acétylcholine ; en 5 HT, addition de 10 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine.

testin une minute avant 5 HT, est susceptible d'augmenter la phase dépressive provoquée par celle-ci aux dépens de la phase spasmogène (fig. 2).

Le 1078 (dihéxyvérine), administré à la concentration de $2,5 \times 10^{-6}$, pendant une minute, peut faire apparaître l'action biphasique. Cependant, la phase dépressive est moins importante que celle qui apparaît, sur la même préparation, sous l'influence de LSD (fig. 4).

Pour mettre en évidence les caractéristiques de cette phase dépressive et pouvoir en discuter l'origine, nous avons fait agir un certain nombre d'agents pharmacologiques.

a) Action des adrénolytiques.

Le tartrate d'ergotamine, à des concentrations variant de $2,5$ à 25×10^{-7} , mis en contact une minute avec l'organe (concentrations qui diminuent l'ac-

tion de l'adrénaline), non seulement ne diminue pas l'action dépressive que provoque 5 HT ($2,6 \times 10^{-6}$) en présence de LSD, mais semble l'augmenter aux dépens de la phase contracturante.

Le chlorhydrate d'yohimbine, mis en contact une minute avec le duodénum, aux concentrations variant de 1 à $2,5 \times 10^{-5}$ (concentrations qui suppriment l'action dépressive des chlorhydrates d'adrénaline et de nicotine), supprime également l'action dépressive provoquée par 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$) en présence de LSD.

L'azapétine (R02-3248, ou Ildar), aux concentrations variant de 5 à



FIG. 6. — (d'après Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 e). Duodénum isolé de Rat maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de TYRODE.

En 5 HT, addition de 100 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en LSD, addition de 2 µg de diéthylamide de l'acide lysergique ; en HM, addition de 400 µg de dibromure d'hexaméthonium ; en N, addition de 3000 µg de chlorhydrate de nicotine.

$7,5 \times 10^{-6}$ (qui diminuent l'action du chlorhydrate d'adrénaline), supprime totalement, après une minute de contact avec l'organe, les deux phases de l'action provoquée par 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$) en présence de LSD.

b) Action des agents ganglioplégiques.

Mis en contact une minute avec le duodénum, le dibromure d'hexaméthonium est sans influence sur l'action biphasique exercée par 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$), que celle-ci soit obtenue en présence de LSD seul ou de sulfate d'atropine et de LSD, lorsqu'il est utilisé à des concentrations variant de 1 à 10×10^{-6} (concentrations qui suppriment complètement les effets excito-ganglionnaires provoqués, sur la même préparation, par le chlorhydrate de nicotine à la concentration de $7,5 \times 10^{-7}$) (fig. 6).

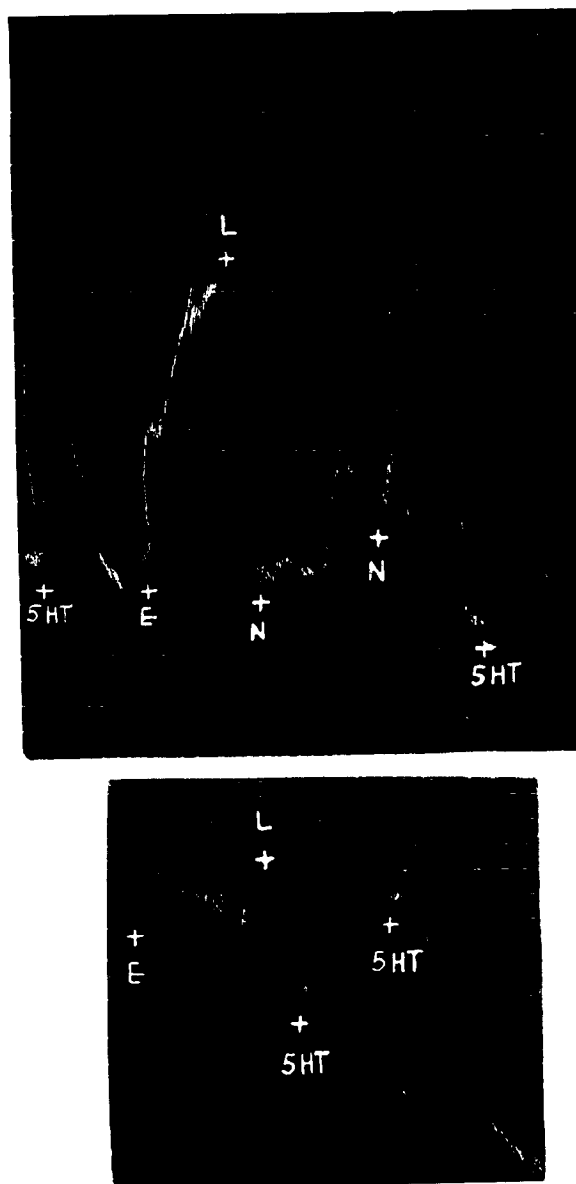


FIG. 7 (réduite de moitié). Duodénum isolé de Rat maintenu en survie dans 40 cm³ de liquide de Tyrode.
 En E, addition de 2 µg de sulfate d'ésérine ; en 5 HT, addition de 400 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en N, addition de 60 µg de chlorhydrate de nicotine ;

Le bromure de tétraméthylammonium ($2,5 \text{ à } 5 \times 10^{-4}$) est sans influence sur l'action biphasique exercée par 5 HT en présence de sulfate d'atropine et de LSD, alors que, sur la même préparation, il inhibe l'action biphasique provoquée par le chlorhydrate de nicotine.

c) *Action des substances nicotiniques utilisées à fortes doses.*

Le chlorhydrate de nicotine, aux concentrations variant de $2,5 \text{ à } 7,5 \times 10^{-5}$, supprime d'une façon réversible l'action dépressive exercée par 5 HT en présence de LSD (fig. 6).

L'iodure de phénoxycholine exerce la même action inhibitrice à des concentrations plus élevées ($2,5 \text{ à } 5 \times 10^{-4}$).

Le bromure de tétraméthylammonium, à la concentration de $2,5 \times 10^{-4}$, ne supprime pas l'action dépressive de 5 HT en présence de LSD, mais il la supprime à la concentration 10 fois plus forte de $2,5 \times 10^{-3}$, qui modifie peu l'action dépressive provoquée par le chlorhydrate d'adrénaline ($1,25 \times 10^{-7}$).

d) *Action du chlorhydrate de procaine.*

Le chlorhydrate de procaine, mis en contact une minute avec le duodénum, à des concentrations variant de $1,25 \text{ à } 10 \times 10^{-6}$, est sans influence sur l'action biphasique provoquée par 5 HT ($2,5 \text{ à } 5 \times 10^{-8}$) en présence de LSD.

e) *Action de la prométhazine ou phénergan.*

La prométhazine, mise en contact une minute avec le duodénum, à des concentrations variant de $1,25 \text{ à } 5 \times 10^{-7}$, ne modifie pas l'action biphasique provoquée par 5 HT (5×10^{-8}) en présence de LSD. A la concentration de $1,25 \times 10^{-6}$, elle supprime les effets de 5 HT (5×10^{-8}) et l'action spasmogène provoquée par le chlorure d'acétylcholine (5×10^{-8}).

f) *Action du sulfate d'ésérine.*

Le sulfate d'ésérine, à la concentration de 5×10^{-8} , transforme, après deux minutes de contact avec l'organe, l'action contracturante ou l'action biphasique, dépressive puis contracturante, provoquée par de fortes concentrations de 5 HT (10^{-5}) en présence de LSD, en action dépressive prolongée, précédée ou non d'une courte phase spasmogène (fig. 7). Cette action est supprimée par le dibromure d'hexaméthonium (10^{-5}).

g) *Action de 5 HT vis-à-vis de la nicotine.*

Aux fortes concentrations ($7,5 \times 10^{-6}$) 5 HT, mis en contact trois minutes avec l'intestin, n'influence pas les effets biphasiques du chlorhydrate de nicotine ($3,75 \times 10^{-6}$).

B) *Acide adénosine triphosphorique (ATP).*

L'ATP, à des concentrations variant de $5 \text{ à } 12,5 \times 10^{-7}$, provoque sur l'intestin, le plus souvent, une action biphasique, dépressive puis contracturante, dont l'aspect est absolument comparable à celle qui est provoquée, soit par les excito-ganglionnaires (nicotine ou iodure de phénoxycholine) utilisés aux mêmes concentrations, soit par 5 HT en présence de LSD et à la fois d'atropine et de LSD.

Nous avons examiné dans quelle mesure cette action biphasique était influencée par divers agents pharmacologiques.

1° En présence de sulfate d'atropine ($1,25 \times 10^{-8}$), de dihéxyvérine ($2,5$ à 25×10^{-7}) ou de papavérine ($1,25$ à 5×10^{-6}), mis en contact avec le duodénum pendant une minute, les effets exercés par l'ATP ne sont pas modifiés.

2° En présence de chlorhydrate d'yohimbine (1 à $1,5 \times 10^{-5}$), mis en contact une minute avec l'organe, les effets exercés par l'ATP ne sont pas supprimés, ils sont parfois même exagérés.

3° En présence de dibromure d'hexaméthonium (5 à 10×10^{-6}), mis en contact une minute avec l'organe, les effets exercés par l'ATP ne sont pas modifiés.

4° En présence de chlorhydrate de procaine (5×10^{-5}), mis en contact une minute avec l'organe, les effets exercés par l'ATP ne sont pas modifiés.

5° Après action du chlorhydrate de nicotine ($7,5 \times 10^{-5}$), qui provoque sur l'intestin une forte action spasmogène suivie d'une brutale décontraction, les effets exercés par l'ATP ne sont pas modifiés, parfois l'action dépressive est un peu amplifiée.

6° En présence de sulfate d'ésérine (5 à $12,5 \times 10^{-7}$), mis en contact deux minutes avec l'organe, l'action biphasique de l'ATP n'est pas modifiée.

Iléum isolé de Rat.

Nous n'avons examiné, sur cet organe, que l'action directe de la sérotonine, en présence ou non d'atropine et l'influence exercée par l'ésérine sur cette action.

1° 5 HT, aux concentrations variant de $2,5$ à 20×10^{-7} , exerce une action contracturante prolongée.

2° Le sulfate d'atropine, après contact de une minute avec l'iléum, à des concentrations variant de 5×10^{-8} à $7,5 \times 10^{-7}$, ne modifie pas l'action spasmogène provoquée par 5 HT.

3° Le sulfate d'ésérine, à la concentration de $6,25 \times 10^{-8}$, agissant pendant deux minutes, transforme l'action spasmogène, provoquée par 5 HT à la concentration de $2,5 \times 10^{-7}$, en action dépressive prolongée, précédée d'un court et peu important effet spasmogène.

Iléum isolé de Cobaye.

Sur l'iléum de Cobaye (3), 5 HT, à des concentrations variant de $1,25 \times 10^{-7}$ à $2,5 \times 10^{-6}$, exerce le plus souvent une action spasmogène de courte durée. L'intestin se décontracte avant le lavage. Parfois, cette décontraction amène le tonus à un niveau plus bas que le tonus normal, si bien que 5 HT semble exercer une action biphasique, contracturante puis dépressive.

(3) Les phénomènes de tachyphylaxie qui se développent ont déjà antérieurement été signalés (FREYBURGER et coll., 1952 ; GADDUM, 1953 b ; GADDUM et HAMEED, 1954).

Nous avons examiné l'influence de divers agents pharmacodynamiques sur les effets exercés par 5 HT.

1° *Action spasmogène.*

a) *Action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) :*

LSD, aux concentrations variant de 5 à 50×10^{-8} , après un contact de une minute avec l'organe, diminue ou supprime l'action spasmogène de 5 HT, contrairement aux résultats décrits par GADDUM et HAMEED (1954).

b) *Action du sulfate d'atropine.*

Le sulfate d'atropine, à la concentration de $1,25 \times 10^{-8}$, diminue considérablement et, parfois, supprime le spasme provoqué par 5 HT ($1,25 \times 10^{-7}$). Cette action inhibitrice de l'atropine se reproduit assez régulièrement sur l'iléum du Cobaye (six expériences sur huit). Cependant, elle n'a pas été signalée par tous les auteurs utilisant l'iléum de Cobaye (FELDBERG et TOH, 1953 ; GADDUM, 1953 b).

Nous-mêmes ne l'avons pas observée directement avec la même intensité sur le duodénum de Rat. ROBERTSON (1953), qui l'a signalée sur l'iléum de Cobaye, bien qu'il n'ait pu établir un antagonisme absolu 5 HT-atropine, ne l'a pas retrouvée sur l'iléum de Lapin.

c) *Action des ganglioplégiques.*

Après un contact d'une minute avec l'organe, le dibromure d'hexaméthonium, aux concentrations de 5 à 10×10^{-6} , ne modifie pas l'action spasmogène exercée par la sérotonine.

d) *Action du chlorhydrate de procaine.*

Le chlorhydrate de procaine, mis en contact une minute avec l'iléum, à la concentration de 5×10^{-6} , ne modifie pas l'effet spasmogène provoqué par 5 HT.

e) *Action de la prométhazine ou phénergan.*

La prométhazine, à la concentration de $7,5 \times 10^{-8}$, supprime les effets spasmogènes provoqués par le dichlorhydrate d'histamine ($7,5 \times 10^{-8}$). A cette concentration, elle ne supprime pas les effets spasmogènes provoqués par 5 HT et le chlorure d'acétylcholine. Mais, à la concentration de 5 à $6,25 \times 10^{-8}$, elle diminue plus considérablement les effets provoqués par l'acétylcholine que les effets provoqués par 5 HT.

2° *Action biphasique.*

L'action biphasique, dépressive prolongée, précédée d'une courte phase spasmogène, n'est obtenue qu'exceptionnellement sur l'iléum normal par administration de 5 HT.

Par contre, elle est obtenue beaucoup plus régulièrement en présence d'ésérine ($2,5$ à 5×10^{-8}). Elle est comparable à celle qui est provoquée dans les mêmes conditions par les excito-ganglionnaires (fig. 8).

a) *Action des adrénolytiques.*

Le chlorhydrate d'yohimbine, mis en contact une minute avec l'organe,

à la concentration de 10^{-5} (qui diminue ou supprime les effets du chlorhydrate d'adrénaline), supprime l'effet dépresseur provoqué par 5 HT ($2,5$ à 25×10^{-7}) sur la préparation normale, sans modifier l'effet spasmogène.

A la concentration de 5×10^{-6} , il supprime l'action dépressive prolongée provoquée par 5 HT ($2,5$ à 25×10^{-7}) sur l'intestin éseriné.

b) Action des ganglioplégiques.

Le dibromure d'hexaméthonium, mis en contact une minute avec l'iléum, à la concentration de 5×10^{-6} , supprime toujours l'action dépressive provoquée par 5 HT ($2,5$ à 25×10^{-7}) sur l'intestin éseriné.

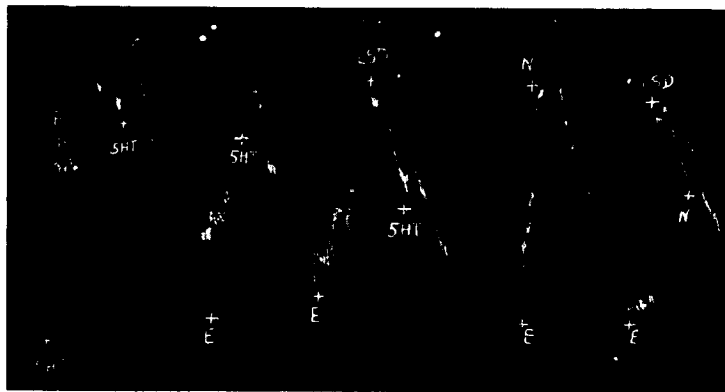


FIG. 8 (réduite de moitié d'après Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 *g*). — Iléum isolé de Cobaye, maintenu en survie dans 40 cm^3 de liquide de TYRODE.

En 5 HT, addition de $10 \mu\text{g}$ de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en E, addition de $1 \mu\text{g}$ de sulfate d'éserine ; en N, addition de $20 \mu\text{g}$ de chlorhydrate de nicotine.

OREILLETES.

Oreillette isolée de Lapin.

Sur l'oreillette droite isolée de Lapin, 5 HT exerce, sur 50 p. 100 des préparations, à des concentrations variant de $2,5 \times 10^{-6}$ à 10^{-5} , des effets chronotrope et inotrope positifs et, sur 50 p. 100 des préparations, une action biphasique, primitivement chronotrope et inotrope négative, souvent brève, précédant des effets chronotrope et inotrope positifs (fig. 9).

Cette action n'est pas reproductible, lorsqu'on administre, sans interruption et après lavage de l'organe, les mêmes doses. Le phénomène de tachyphylaxie (4) engendré est si durable que l'administration de chaque nouvelle dose de 5 HT ne peut être effectuée qu'après un intervalle de $3/4$ d'heure à une heure.

(4) Ce phénomène a été décrit par tous les auteurs qui ont étudié l'action de 5 HT sur l'oreillette isolée, notamment par FREYBURGER et coll. (1952) et SINHA et WEST (1953).

1^{re} Actions chronotrope et inotrope négatives.

Nous avons examiné l'action de divers agents pharmacologiques sur l'action dépressive exercée par 5 HT afin de préciser la nature et l'origine de cette phase.

a) Action du sulfate d'ésérine.

Le sulfate d'ésérine, à la concentration de $1,25 \times 10^{-6}$, mis en contact 15 minutes avec l'organe, renforce considérablement, en durée et en importance, les effets inotrope et chronotrope négatifs de 5 HT (fig. 9). Dans les mêmes conditions, les effets inotrope et chronotrope négatifs provoqués, d'une part, par le chlorure d'acétylcholine ($2,5 \times 10^{-8}$ à 10^{-6}) sont faiblement



Fig. 9 (réduite de moitié). — Oreillette droite isolée de Lapin, maintenue en survie dans 40 cm³ de liquide de Locke.
En 5 HT, addition de 300 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en P, addition de 300 µg de dibromure de pentaméthonium ; en E, addition de 50 µg de sulfate d'ésérine ; L, lavage. Entre deux additions de 5 HT, intervalle de 45 minutes.

potentialisés, d'autre part, ceux provoqués par le chlorhydrate de nicotine ($6,25 \times 10^{-7}$) le sont plus considérablement.

b) Action du sulfate d'atropine.

Le sulfate d'atropine, à la concentration de 5×10^{-7} , mis en contact une ou deux minutes avec l'organe, supprime la phase dépressive provoquée par 5 HT sur l'oreillette isolée éserinée ou non, comme il supprime les mêmes effets provoqués par le chlorure d'acétylcholine et le chlorhydrate de nicotine sur l'oreillette éserinée ou non.

c) Action des ganglioplégiques.

Le dibromure de pentaméthonium ($2,5$ à $7,5 \times 10^{-6}$) (fig. 9) et le dibromure d'hexaméthonium ($7,5 \times 10^{-6}$ à 10^{-5}), mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, et utilisés aux concentrations qui inhibent les effets dépresseurs du chlorhydrate de nicotine, n'influencent pas les effets dépresseurs provoqués par 5 HT sur l'oreillette isolée éserinée ou non.

d) Action de fortes concentrations de chlorhydrate de nicotine.

Le chlorhydrate de nicotine, à la concentration de $2,5 \times 10^{-6}$, provoque des

effets chronotrope et inotrope négatifs, suivis d'effets chronotrope et inotrope positifs. Lorsque l'action stimulante est terminée, l'administration de 5 HT, comme celle de chlorure d'acétylcholine (5×10^{-6}) ou de chlorure d'acétyl- β -méthylcholine (5×10^{-6}), n'est plus suivie d'aucune modification du rythme ou de l'amplitude des mouvements de l'oreille.

2° Actions chronotrope et inotrope positives.

L'influence exercée par différents agents pharmacologiques sur l'action stimulante provoquée par 5 HT est décrite ci-dessous, ainsi que leur action sur les effets stimulants exercés par le dichlorhydrate d'histamine.

a) Action du sulfate d'ésérine.

Une étude quantitative de l'influence exercée par le sulfate d'ésérine ($1,25$ à $3,75 \times 10^{-6}$) sur l'action de 5 HT nous permet de conclure à l'absence de potentialisation de la phase stimulante de son action, bien que celle-ci aurait pu être admise après examen de graphiques tels que celui du tracé 9. En utilisant successivement des concentrations liminaires de 5 HT et des concentrations croissantes pour lesquelles la potentialisation de la phase dépressive est plus faible que celle qui est observée sur la fig. 9, il n'y a pas de potentialisation de la phase stimulante. L'exagération de cet effet dans la fig. 9 n'est due qu'au repos prolongé de l'oreille pendant la potentialisation de la phase dépressive.

b) Action du sulfate d'atropine.

Le sulfate d'atropine ($2,5 \times 10^{-7}$), mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, est sans influence sur la phase stimulante de l'action provoquée soit par 5 HT, soit par le dichlorhydrate d'histamine ($2,5 \times 10^{-6}$).

c) Action des méthoniums.

Le dibromure de pentaméthonium, $7,5 \times 10^{-6}$ à 5×10^{-5} (fig. 9), et le dibromure d'hexaméthonium, $7,5 \times 10^{-6}$ à 10^{-5} , mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, ne modifient pas la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (et par l'histamine), alors qu'aux mêmes concentrations ils suppriment la phase stimulante de l'action provoquée par le chlorhydrate de nicotine (5×10^{-6}).

d) Action de quelques agents curarisants.

Le triodoéthylate de gallamine (flaxedil), aux concentrations de $2,5 \times 10^{-5}$ à $2,5 \times 10^{-4}$, mis en contact cinq minutes avec l'organe, ne modifie pas la phase stimulante provoquée par 5 HT ($3,75 \times 10^{-6}$) ou par le chlorhydrate de nicotine ($1,25 \times 10^{-7}$).

Le diiodure d'hexaméthylène-bis-carbaminoylecholine (606 HC), aux concentrations de 5×10^{-6} à $2,5 \times 10^{-5}$, mis en contact cinq minutes avec l'organe, est sans influence sur la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT ($3,75 \times 10^{-6}$).

Le dichlorure de D-tubocurarine, mis en contact cinq minutes avec l'organe, à la concentration de $7,5 \times 10^{-6}$, supprime la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$).

La différence de comportement de l'oreille vis-à-vis des divers curari-

sants est peut-être due au fait que, en dehors de son action antagoniste vis-à-vis de l'acétylcholine, la D-tubocurarine pourrait posséder d'autres propriétés secondaires (PASCOE, 1955).

e) *Action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).*

LSD, mis en contact cinq minutes avec l'oreillette, à une concentration de $2,5 \times 10^{-7}$, n'a pas influencé les effets stimulants provoqués par la nicotine et 5 HT, mais, à la concentration de $1,25 \times 10^{-6}$, il supprime les effets stimulants provoqués, soit par 5 HT, soit par le chlorhydrate d'adrénaline ($7,5 \times 10^{-8}$), soit par le dichlorhydrate d'histamine ($2,5 \times 10^{-6}$).

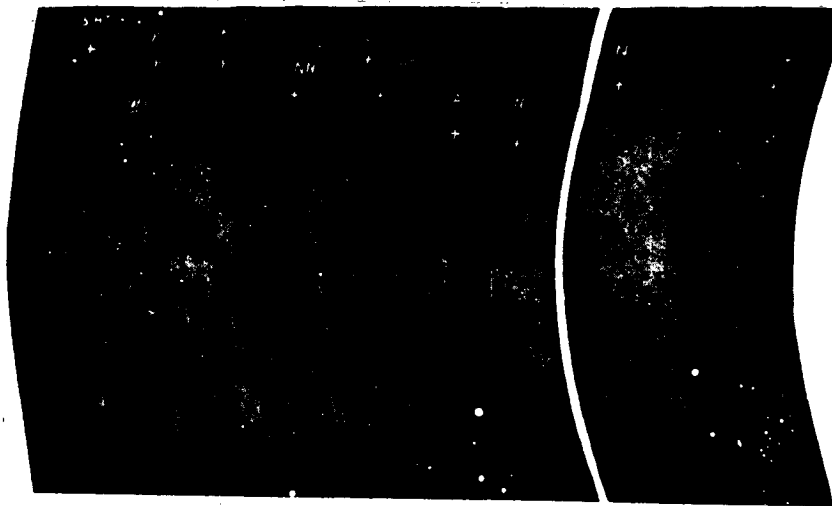


FIG. 10 (réduite de moitié) (d'après Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 f). — Oreillette droite de Lapin, maintenue en survie dans 40 cm³ de liquide de LOCKE. En 5 HT, addition de 500 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatine ; en A, addition de 2 µg de chlorhydrate d'adrénaline ; en N, addition de 20 µg de chlorhydrate de nicotine ; en NN, addition de 1000 µg de chlorhydrate de nicotine. Entre N et NN intervalle d'une heure. Entre NN et 5 HT intervalle de 5 minutes. Entre les 2 parties du tracé, intervalle d'une heure, lavage.

f) *Action du chlorhydrate de procaine.*

La phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT n'est pas influencée par de faibles concentrations de chlorhydrate de procaine ($2,5 \times 10^{-6}$), qui, mis en contact cinq minutes avec l'organe, supprime les effets provoqués par le chlorhydrate de nicotine. Par contre, elle est supprimée par des concentrations élevées de procaine ($1,25 \times 10^{-5}$), qui ne modifient ni l'action du chlorhydrate d'adrénaline ($7,5 \times 10^{-8}$) ni celle de l'histamine (10^{-6}).

g) *Action du chlorhydrate d'éphédrine.*

Le chlorhydrate d'éphédrine, mis en contact cinq minutes avec l'oreillette, à la concentration de $1,25 \times 10^{-5}$, diminue ou supprime l'action stimulante provoquée par 5 HT et diminue les effets stimulants de l'adrénaline (5×10^{-8}),

sans modifier les effets stimulants provoqués par le dichlorhydrate d'histamine ($2,5 \times 10^{-7}$). Ceux-ci sont cependant diminués par une concentration plus élevée de chlorhydrate d'éphédrine ($1,75 \times 10^{-6}$).

h) Action des antihistaminiques.

La prométhazine ou phénergan, aux concentrations de $1,25$ à 5×10^{-7} , mise en contact avec l'oreillette pendant cinq minutes, ne modifie pas la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT ($3,75$ à 5×10^{-6}), alors qu'elle supprime totalement les effets stimulants provoqués par le dichlorhydrate d'histamine (5×10^{-6}). A des concentrations doubles ($2,5$ à 10×10^{-7}), la prométhazine diminue la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT ($3,75$ à 5×10^{-6}), sans modifier les effets stimulants provoqués par le chlorhydrate d'adrénaline (5×10^{-8}).

i) Action des substances nicotiniqes.

Le chlorhydrate de nicotine, à la concentration de $2,5 \times 10^{-6}$, provoque une action biphasique, dépressive puis stimulante. Au moment où l'action stimulante cesse (5 à 7 minutes), l'administration de 5 HT ($1,25 \times 10^{-6}$), ou celle de dichlorhydrate d'histamine ($2,5 \times 10^{-6}$), ne provoque plus aucun effet (fig. 10), alors que le chlorhydrate d'adrénaline (5×10^{-8}) conserve ses effets chronotrope et inotrope positifs.

Le chlorure d'acétylcholine, à la concentration de $1,25 \times 10^{-4}$, administré en présence de sulfate d'atropine à la concentration de $1,25 \times 10^{-5}$ (mis en contact 1 minute auparavant), provoque une action stimulante (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 a). A l'issue de cette action, l'administration de 5 HT, 5×10^{-6} est inefficace, tandis que celle du chlorhydrate d'adrénaline (5×10^{-8}) conserve ses effets chronotrope et inotrope positifs.

L'iodure de tétraméthylammonium, administré à la concentration de $2,5 \times 10^{-4}$, en présence de sulfate d'atropine ($1,25 \times 10^{-5}$), mis en contact 1 minute auparavant, provoque une action stimulante. Lorsque celle-ci est terminée, on administre 5 HT (5×10^{-6}), qui n'exerce plus aucune action, alors que le chlorhydrate d'adrénaline (5×10^{-8}) demeure efficace.

j) Action du chlorhydrate d'adrénaline.

SINHA et WEST (1953) ont signalé qu'on peut prévenir le phénomène de tachyphylaxie, qui se développe sous l'influence de 5 HT, par le chlorhydrate d'adrénaline, administré plusieurs fois de suite, à la concentration de 10^{-7} .

Nous avons répété ces expériences et retrouvé le même résultat. Nous n'avons jamais pu obtenir les mêmes effets par l'utilisation de faibles concentrations de chlorhydrate de nicotine ($7,5 \times 10^{-6}$), qui exercent les mêmes effets stimulants que les concentrations d'adrénaline utilisées.

k) Action de 5 HT vis-à-vis de la nicotine.

Après l'administration de 5 HT, à une concentration de 5×10^{-6} , pendant quinze minutes, le chlorhydrate de nicotine ($6,25 \times 10^{-7}$) est inefficace, tandis que le chlorhydrate d'adrénaline conserve son action stimulante ($7,5 \times 10^{-8}$).

Oreillette isolée de Cobaye.

Sur l'oreillette droite isolée de Cobaye, comme sur celle de Lapin, 5 HT exerce, sur environ 50 p. 100 des préparations, à des concentrations variant de $1,25$ à 5×10^{-6} , des effets chronotrope et inotrope positifs et, sur 50 p. 100 des préparations, une action biphasique comprenant primitivement des effets chronotrope et inotrope négatifs brefs, précédant des effets chronotrope et inotrope positifs.

Les phénomènes de tachyphylaxie, qui ont été décrits pour l'oreillette de Lapin, se reproduisent pour celle de Cobaye avec une importance et une durée identiques. Ils nécessitent un protocole expérimental analogue.

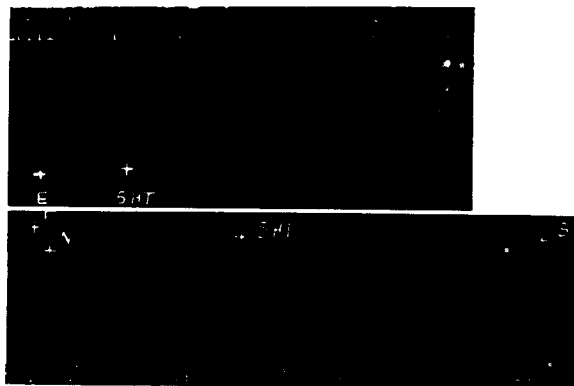


FIG. 11 (réduite de moitié). — Oreillette droite de Cobaye, maintenue en survie dans 40 cm³ de liquide de LOCKE.

En 5 HT, addition de 200 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine-créatinine ; en E, addition de 50 µg de sulfate d'ésérine ; en N, addition de 1 mg de chlorhydrate de nicotine ; en S, addition de 0.5 µg de chlorure d'acétylcholine. Entre deux administrations de 5 HT, intervalle de 45 minutes. V₁ et V₂ entre deux traits verticaux : 10 secondes.

1° Actions chronotrope et inotrope négatives.

Nous décrivons, ci-dessous, les résultats obtenus avec les différents agents pharmacologiques utilisés, pour préciser la nature et l'origine de cette phase.

a) Action du sulfate d'ésérine.

Le sulfate d'ésérine, à la concentration de $1,25 \times 10^{-6}$, est mis en contact dix à quinze minutes avec l'organe, avant l'administration de 5 HT (5×10^{-6}). Il renforce considérablement, lorsqu'elle existe, la phase dépressive provoquée par 5 HT et la fait même apparaître lorsqu'elle n'est pas visible (fig. 11). Rappelons que, dans les mêmes conditions, les effets chronotrope et inotrope négatifs provoqués soit par le chlorure d'acétylcholine ($2,5 \times 10^{-8}$), soit par le chlorhydrate de nicotine ($2,5 \times 10^{-6}$) (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 b) sont potentialisés.

b) Action du sulfate d'atropine.

Le sulfate d'atropine, à la concentration de $2,5$ à 5×10^{-7} , mis en contact

avec l'oreillette, pendant une minute, supprime la phase dépressive provoquée par 5 HT que l'organe soit ou non éseriné.

c) *Action des ganglioplégiques.*

Le dibromure d'hexaméthonium, mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, à des concentrations pouvant atteindre $2,5 \times 10^{-5}$, qui suppriment totalement les effets du chlorhydrate de nicotine à la concentration de $6,25 \times 10^{-7}$, est sans effet sur la phase dépressive de l'action provoquée par 5 HT (5×10^{-6}).

d) *Action de fortes concentrations de chlorhydrate de nicotine.*

À la concentration de $2,5 \times 10^{-5}$, le chlorhydrate de nicotine provoque une action biphasique importante. À l'issue de la phase stimulante provoquée par la nicotine, l'administration de 5 HT (5×10^{-6}) reste sans effet (fig. 11).

2° *Actions chronotrope et inotrope positives.*

L'influence des divers agents pharmacologiques utilisés, afin de préciser la nature et l'origine de l'action stimulante exercée par 5 HT, est décrite ci-dessous.

a) *Action du sulfate d'éserine.*

Le sulfate d'éserine, utilisé dans les conditions ci-dessus décrites, ne potentialise pas les effets stimulants de 5 HT (5×10^{-6}), de même qu'il ne potentialise pas les effets provoqués par la nicotine (Jeanne LEVY et MICHEL-BER, 1956 c).

b) *Action du sulfate d'atropine.*

Le sulfate d'atropine ($2,5 \times 10^{-7}$), mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, ne modifie pas la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (5×10^{-6}).

c) *Action des ganglioplégiques.*

Le dibromure de pentaméthonium ($2,5 \times 10^{-5}$) et le dibromure d'hexaméthonium ($2,5 \times 10^{-6}$), mis en contact deux à cinq minutes avec l'organe, sont sans influence sur la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (5×10^{-6}).

d) *Action de quelques agents curarisants.*

Le triiodoéthylate de gallamine (flaxedil), aux concentrations de $7,5$ à $12,5 \times 10^{-6}$, mis en contact cinq minutes avec l'organe, ne modifie pas la phase stimulante de l'action provoquée soit par 5 HT (5×10^{-6}), soit par le chlorhydrate de nicotine ($1,25 \times 10^{-7}$) ; aux concentrations plus élevées, de 2 à $3,75 \times 10^{-5}$, il supprime cette phase, alors qu'il ne modifie que dans une très faible mesure la phase stimulante de l'action provoquée par le chlorhydrate de nicotine ($1,25 \times 10^{-7}$).

Le bichlorure de D-tubocurarine, aux concentrations de 5 à $12,5 \times 10^{-6}$, mis en contact cinq minutes avec l'organe, ne modifie pas la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (5×10^{-6}), alors qu'il supprime l'action stimulante provoquée par le chlorhydrate de nicotine ($1,25$ à $2,5 \times 10^{-7}$).

e. *Action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).*

Administré à des concentrations croissantes variant de $1,25 \times 10^{-7}$ à $2,5 \times 10^{-6}$, LSD, mis en contact cinq minutes avec l'oreillette, est sans influence sur la phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT ($8,75 \times 10^{-6}$), alors qu'aux mêmes concentrations il abolit l'action stimulante résultant de l'administration de chlorhydrate d'adrénaline ($2,5 \times 10^{-6}$). Rappelons que, par contre, MAGISTRETTI et VALZELLI (1955) ont signalé que LSD, utilisé à la concentration de 5×10^{-7} , inhibe l'action inotrope positive exercée par 5 HT.

f) *Action du chlorhydrate de procaine.*

La phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (5×10^{-6}) n'est pas influencée par les concentrations de chlorhydrate de procaine variant de

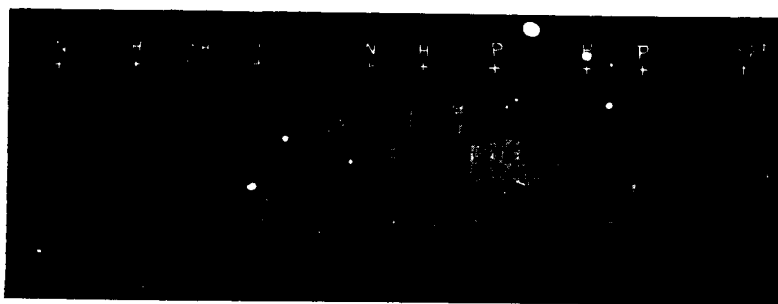


Fig. 12 (réduite de moitié). — Oreillette droite isolée de Cobaye, maintenue en survie dans 40 cm³ de liquide de LOCKE. En H, addition de 300 µg de dichlorhydrate d'histamine ; en 5HT, addition de 500 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine ; en N, addition de 10 µg de chlorhydrate de nicotine ; en P, addition de 1 µg de chlorhydrate de procaine. Entre deux additions de 5 HT, intervalle de 45 minutes.

$2,5$ à 25×10^{-6} et mises en contact cinq minutes avec l'organe. Ces concentrations suppriment les effets provoqués par le chlorhydrate de nicotine ($2,5 \times 10^{-7}$) et ne modifient pas les effets stimulants provoqués par le dichlorhydrate d'histamine ($7,5 \times 10^{-6}$) (fig. 12).

g) *Action du chlorhydrate d'éphédrine.*

La phase stimulante de l'action provoquée par 5 HT (5 à $6,25 \times 10^{-6}$) est diminuée, lorsque l'oreillette est mise, préalablement, en contact dix minutes avec des concentrations de chlorhydrate d'éphédrine variant de $1,25$ à $1,87 \times 10^{-5}$, qui suppriment l'action stimulante provoquée par le chlorhydrate d'adrénaline (10^{-7}).

h) *Action des antihistaminiques.*

La prométhazine (ou phénergan), mise en contact cinq minutes avec l'organe, à des concentrations atteignant 5×10^{-6} , est sans influence sur les effets stimulants provoqués, soit par 5 HT ($2,5 \times 10^{-6}$), soit par le dichlorhydrate d'histamine ($2,5 \times 10^{-6}$).

i) *Action du chlorhydrate de nicotine à fortes doses.*

Le chlorhydrate de nicotine, à la concentration de $2,5 \times 10^{-3}$, est susceptible de supprimer les effets stimulants de l'action provoquée par 5 HT, si celle-ci est administrée aussitôt après que la phase stimulante de l'action provoquée par la nicotine a pris fin (fig. 11). Dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de nicotine ne modifie pas les effets chronotrope et inotrope positifs provoqués par le chlorhydrate d'adrénaline.

j) *Action du chlorhydrate d'adrénaline et de la semicarbazone de l'adrénochrome.*

Nous avons vérifié sur l'oreillette de Cobaye, comme sur celle de Lapin, que l'administration répétée, suivie de lavages, de faibles concentrations de



FIG. 13. — Oreillette droite de Cobaye, maintenue en survie dans 40 cm³ de liquide de LOCKE.
En A, addition de 10 µg de chlorhydrate d'adrénaline ; en 5 HT, addition de 500 µg de sulfate double de 5-hydroxytryptamine et de créatinine. Entre deux additions de 5 HT, intervalle de 45 minutes.

chlorhydrate d'adrénaline (5 à 25×10^{-8}) est susceptible de renforcer légèrement les effets stimulants provoqués par 5 HT ($1,25 \times 10^{-6}$) et de réduire la durée des phénomènes de tachyphylaxie (fig. 13).

Le même phénomène a été observé en utilisant à la place du chlorhydrate d'adrénaline la monosemicarbazone de l'adrénochrome (10^{-6}). Il n'est jamais observé par l'utilisation de faibles concentrations de chlorhydrate de nicotine (10^{-7}).

DISCUSSION

L'étude pharmacologique de la sérotonine comprend l'examen des actions enregistrées avec des doses très variées de sérotonine, qui se différencient souvent nettement des doses physiologiques. Il faut conserver la prudence nécessaire en ce qui concerne une extrapolation de ces effets pharmacologiques au rôle physiologique éventuel de cette substance.

1^{re} PARTIE.

Intestin.

Dans une récente revue sur la pharmacologie des fibres lisses des vaisseaux, FURCHGOTT (1955) a analysé les effets vasculaires provoqués par 5 HT. Il a souligné que 5 HT agit sur des récepteurs moteurs distincts des récepteurs

adrénergiques car, notamment, certains agents bloquants sont susceptibles d'exercer, sur 5 HT et sur l'adrénaline, des effets très différents sur de nombreux territoires vasculaires (GINZEL et KOTTEGODA, 1953).

Dans les essais que nous avons effectués sur le muscle lisse de l'intestin isolé (duodénum de Rat et iléum de Cobaye), ils nous est apparu que les effets exercés par 5 HT sont complexes et peuvent avoir des points d'attaque situés à des niveaux différents. Nous avons cherché à dégager les différentes composantes des effets exercés par 5 HT sur l'intestin isolé.

Pour la clarté de l'exposé, nous distinguerons, d'une part, une action directe exercée sur les récepteurs musculaires et, d'autre part, une action qui résulte d'une atteinte d'autres récepteurs dont nous avons tenté de préciser la nature et le lieu.

Enfin, nous avons effectué une comparaison entre la sérotonine, la nicotine et l'acide adénosine-triphosphorique, étant donné la similitude de leurs effets sur le duodénum isolé de Rat.

1^o Action directe sur les récepteurs moteurs.

Nous supposons que la composante spasmogène de l'action exercée par la sérotonine, qui est diminuée par la papavérine et par LSD, correspond à une action directe de 5 HT au niveau des récepteurs moteurs. En effet :

1. La papavérine diminue considérablement l'effet spasmogène provoqué par 5 HT aux concentrations où elle réduit, dans la même mesure, l'action musculaire du chlorure de baryum.

2. LSD, qui est reconnu comme un antagoniste de l'action de la sérotonine (GINZEL et KOTTEGODA, 1953 ; GADDUM et HAMEED, 1954), sur le muscle lisse et notamment sur l'utérus de Rat, les vaisseaux de l'oreille de Lapin et la patte isolée de Chien, réduit le plus souvent considérablement l'action spasmogène de 5 HT sur le duodénum de Rat et l'iléum de Cobaye ou, tout au moins, modifie son allure (fig. 1).

2^o Caractères de l'action exercée par 5 HT sur des récepteurs différents des récepteurs moteurs.

En dehors de la composante musculaire, qui peut être éliminée par LSD, 5 HT peut exercer une action double, dépressive et contracturante, dont les caractères respectifs, adrénergique et cholinergique, ont pu être précisés.

Il ne semble pas probable que l'effet résiduel spasmogène, qui subsiste après administration de LSD, présente un caractère histaminique, tout au moins en ce qui concerne l'action de 5 HT sur le duodénum de Rat. En effet, cet organe est très peu sensible à l'histamine et les antihistaminiques ne bloquent l'action spasmogène provoquée par 5 HT qu'à des concentrations élevées, qui abolissent également les effets spasmogènes de l'acétylcholine. Le caractère même partiellement histaminique de l'effet spasmogène, exercé par 5 HT sur l'iléum de Cobaye, paraît également incertain, comme nous le développerons ci-dessous.

1. *En faveur du caractère cholinergique de l'effet spasmogène résiduel après action de LSD, citons les faits suivants :*

Sur l'iléum de Cobaye, l'action spasmogène de 5 HT est le plus souvent diminuée par l'atropine.

Sur le duodénum de Rat, la phase dépressive, obtenue en présence de LSD, est exagérée si l'intestin est soumis préalablement à l'action de l'atropine (fig. 2).

La dihéxyvérine (1078), spasmolytique atropinique et papavérinique, diminue la phase spasmogène et fait apparaître la phase dépressive. Celle-ci est exagérée si l'on fait agir, à la suite de la dihéxyvérine, LSD (fig. 4).

2. *En faveur du caractère adrénérgique* de l'effet dépresseur exercé par 5 HT en présence de LSD, évoquons sa diminution ou sa suppression par l'yohimbine et l'azapétine.

Cependant, cette phase dépressive n'est pas supprimée par l'ergotamine ; aux concentrations où celle-ci supprime l'action dépressive de l'adrénaline, elle semble, au contraire, augmentée. Il y aurait lieu de préciser ultérieurement cette contradiction, qui est peut-être en rapport avec la parenté chimique entre l'ergotamine et LSD (5).

3. *En ce qui concerne la possibilité de rendre l'histamine responsable* de l'effet résiduel spasmogène provoqué par 5 HT, cette hypothèse pouvait être émise, notamment à la suite des expériences de FELDBERG et SMITH (1953 *a* et *b*), qui ont montré que, dans la peau de Chat et de Chien et le muscle gastrocnémien de Chat, l'histamine pouvait être libérée sous l'influence de 5 HT. Cependant, cette hypothèse ne nous paraît pas plausible, même en ce qui concerne l'iléum isolé de Cobaye, pour les raisons suivantes :

a) RAPPORT et KOELLE (1953) ont montré, sur l'iléum de Cobaye, que la diphényldramine (ou bédaryl) inhibe l'action spasmogène provoquée par 5 HT au même degré que l'action spasmogène provoquée par l'histamine et l'acétylcholine, ce qui ne permet pas d'établir une discrimination entre une composante acétylcholinique et une composante histaminique.

b) Les mêmes auteurs, puis FELDBERG et TOH (1953), FREYBURGER et coll. (1952) et GADDUM (1953 *b*), ont d'autre part montré que la mépyramine (ou néo-antergan) et la tripélennamine (ou pyribenzamine) sont sans effet ou n'exercent que des effets partiels sur l'action spasmogène provoquée par 5 HT.

c) ROCHA E SILVA et coll. (1953) ont montré que, lors des phénomènes de tachyphylaxie provoqués par 5 HT sur l'iléum de Cobaye, l'histamine conserve ses effets spasmogènes.

d) Nous-mêmes avons constaté que la prométhazine supprime les effets spasmogènes de l'histamine à des concentrations qui ne modifient ni l'action de 5 HT ni celle de l'acétylcholine sur l'iléum isolé de Cobaye. Étant donné ces faits, il ne semble pas que l'histamine mise en liberté par 5 HT, soit responsable de la majeure partie de l'effet spasmogène résiduel provoqué par 5 HT en présence de LSD.

(5) GADDUM et HAMEED (1954) ont montré que LSD, la dihydroergotamine et l'ergotamine, à des doses 2 fois plus élevées pour la dihydroergotamine et 4 fois plus élevées pour l'ergotamine que celles qui sont utilisées pour LSD, diminuent plus considérablement la réponse vaso-constrictrice à 5 HT sur la préparation d'oreilles de Lapin que la réponse à l'adrénaline. D'autre part, DELAY et THUILLIER (1956) ont observé, pour de faibles doses de LSD, une potentialisation de l'action contracturante de 5 HT sur l'utérus oestral de Rate et concluent à une dualité d'action pour LSD.

3° Point d'attaque des actions cholinergiques et adrénérgiques.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour justifier le double caractère cholinergique et adrénérgique des effets exercés par 5 HT, en dehors de son action sur les récepteurs moteurs, et pour préciser leur origine. Les points d'attaque suivants peuvent être invoqués :

1. Action au niveau de la synapse préganglionnaire.
2. Dépolarisation de la cellule ganglionnaire.
3. Excitation des fibres post-ganglionnaires, ou action directe sur les récepteurs musculaires cholinergiques et adrénérgiques.

Nous discuterons successivement les faits qui plaident ou non en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses.

1. Pour faire la preuve d'une action de 5 HT au niveau de la synapse préganglionnaire, qui ferait intervenir un mécanisme acétylcholinique, nous nous sommes adressées à l'organe éseriné (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1953 et 1956 *d*).

Sur l'iléum de Cobaye, que nous considérons comme le meilleur réactif pour mettre en évidence une telle action, 5 HT, en présence d'éserine, provoque une action dépressive prolongée, précédée d'une faible action contracturante (fig. 8).

Sur le duodénum de Rat, les mêmes phénomènes ont pu être mis en évidence, quoique moins régulièrement (fig. 7).

Le caractère adrénérgique de l'action dépressive prolongée, obtenue dans ces conditions, est démontré par sa suppression par l'yohimbine, son point d'attaque synaptique, par sa suppression par les *méthoniums* et la *procaïne*, alors que les *méthoniums* et la *procaïne* ne suppriment pas l'effet dépresseur exercé par 5 HT sur l'organe normal.

ROBERTSON (1954) avait déjà invoqué un effet « indirect » de 5 HT, par mise en liberté d'acétylcholine, pour expliquer la potentialisation de l'action spasmodique sur l'iléum de Lapin en présence d'anticholinestérasique.

Nous croyons légitime d'admettre une action de 5 HT au niveau des fibres préganglionnaires (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 *g*) ; la transformation qualitative des effets exercés par 5 HT, sous l'influence d'un anticholinestérasique, peut être interprétée comme une conservation de l'acétylcholine mise en liberté par excitation des fibres préganglionnaires qui échappe à l'hydrolyse avec, ultérieurement, excitation des fibres post-ganglionnaires adrénérgiques. En présence de *procaïne* (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1955), l'action de l'éserine devient inefficace. Or, la *procaïne* coupe la conduction au niveau des fibres préganglionnaires, sans empêcher la dépolarisation de la cellule ganglionnaire (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1953).

En résumé, l'action dépressive prolongée provoquée par 5 HT, n'apparaît qu'en présence d'éserine. Comme elle est supprimée par la *procaïne*, elle doit avoir pour origine une excitation des fibres préganglionnaires.

2. Au cours de nos recherches antérieures sur les excito-ganglionnaires, nous avons montré que la nicotine et la phénoxycholine (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1953 et 1955) exercent, à côté de leurs effets sur la fibre

préganglionnaire, une action directe au niveau de la cellule ganglionnaire. Les effets observés par suite de cette action sont supprimés par les méthoniums, compétiteurs de l'acétylcholine (PATON et PERRY, 1953) et ne sont pas modifiés par des concentrations de procaine, susceptibles d'interrompre la transmission synaptique consécutive à l'excitation des fibres préganglionnaires. Les expériences effectuées avec 5 HT montrent que l'action dépressive, qui apparaît en présence de LSD, n'est supprimée ni par la procaine ni par les méthoniums. Nous en avons conclu qu'elle ne peut pas s'exercer suivant le même mécanisme que celui qui est emprunté par les excito-ganglionnaires (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 *e*) mais, suivant un mécanisme différent, qui se situe à un niveau différent, ou qui s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs particuliers de la cellule ganglionnaire, pour lesquels les méthoniums ne peuvent entrer en compétition avec la sérotonine. Cette dernière hypothèse a été émise notamment par GADDUM et HAMEED (1954), à la suite de la suggestion de GADDUM (1953 *b*), qui admet, pour 5 HT et la tryptamine, des récepteurs différents des récepteurs histaminiques ou muscariniques.

3. Si 5 HT n'exerce pas ses effets sur la cellule ganglionnaire, elle doit agir à un niveau plus bas. Pour distinguer entre une action indirecte au niveau des fibres nerveuses postganglionnaires adrénergiques et cholinergiques et une action directe au niveau des récepteurs musculaires sensibles à l'adrénaline et à l'acétylcholine administrées, nous avons eu recours à des substances que PATON et PERRY (1953) classent parmi les substances dépolarisantes.

La nicotine, la phénoxycholine, le tétraméthylammonium, à des concentrations élevées (fig. 5 et 6), diminuent ou suppriment les deux phases de l'action de 5 HT, en présence de LSD, sans modifier les effets dépresseurs de l'adrénaline et les effets spasmogènes de l'acétylcholine (fig. 5).

Rappelons que ROCHA E SILVA et coll. (1953) ont montré que, sur l'iléum de Cobaye, la nicotine utilisée à des concentrations croissantes, n'inhibe pas l'action spasmogène provoquée par 5 HT aux concentrations où elle inhibe sa propre action, alors qu'elle inhibe, à la fois, les effets provoqués par 5 HT et par elle-même à des concentrations plus élevées, qui se montrent sans influence sur les effets spasmogènes provoqués par l'histamine, l'acétylcholine et la pilocarpine. Ces auteurs en ont déduit que 5 HT devait avoir un point d'attaque qui se situe entre la cellule ganglionnaire et les récepteurs musculaires cholinergiques.

Nos expériences nous ont amenées à une conception analogue.

Nous pensons qu'aux concentrations où la nicotine, la phénoxycholine, le tétraméthylammonium produisent une dépolarisation de la cellule ganglionnaire, elles pourraient rendre inefficace temporairement l'excitation de la fibre postganglionnaire (hypothèse également formulée par ROCHA E SILVA et coll. en 1953), en ce qui concerne l'action de la nicotine, sans empêcher l'action directe périphérique exercée par l'acétylcholine, l'adrénaline ou la noradrénaline administrées. S'il en est ainsi, l'inhibition des effets cholinergiques de 5 HT par les substances dépolarisantes plaiderait en faveur d'un point d'attaque de 5 HT au niveau des fibres post-ganglionnaires, cholinergiques, hypothèse en accord avec celle qui fut émise par ROCHA E SILVA et ses collaborateurs (1953) d'un point d'attaque de 5 HT sur les fibres postganglionnaires cholinergiques du système intramural de l'iléum de Cobaye.

D'autre part, l'inhibition des effets dépresseurs de 5 HT par les mêmes dépolarisants plaiderait en faveur d'un point d'attaque au niveau des fibres postganglionnaires adrénergiques, dont nous avons antérieurement démontré l'existence (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1953).

La persistance des effets biphasiques de la nicotine, après l'administration de fortes concentrations de 5 HT, sur le duodénum de Rat et sur l'iléum de Cobaye (ROCHA E SILVA et coll., 1953) n'est pas un argument en défaveur de cette hypothèse, comme l'ont suggéré GADDUM et HAMMEED (1954), si l'on admet que la sérotonine excite la fibre postganglionnaire sans la paralyser.

4^o Comparaison des effets exercés par 5 HT, la nicotine et l'acide adénosine-triphosphorique (ATP) sur le duodénum de Rat.

Sur le duodénum isolé de Rat, la nicotine, l'ATP et la sérotonine (exceptionnellement ou régulièrement en présence de LSD) exercent des effets biphasiques (déresseur puis contracturant), dont les aspects semblent, à première vue, identiques. Cependant, les deux phases de cette action sont influencées différemment par certains agents pharmacodynamiques (voir tableau 1).

TABLEAU 1. — *Influence de divers agents pharmacologiques sur les effets provoqués par 5 HT, la nicotine et ATP, sur le duodénum isolé de Rat.*

Agents pharmacodynamiques	Substances examinées	Concentrations ($\times 10^{-6}$)	Action
	5 HT (en présence de LSD) Nicotine (HCl) ATP	1,25 à 5 0,5 à 2,5 0,5 à 1,25	biphasique biphasique biphasique
Yohimbine (HCl) 1 à $2,5 \times 10^{-5}$	5 HT (en présence de LSD) Nicotine (HCl) ATP	1,25 à 5 0,5 à 2,5 0,5 à 1,25	spasmogène spasmogène biphasique
Atropine (sulfate) 1,25 à $2,5 \times 10^{-6}$	5 HT (en présence de LSD) Nicotine (HCl) ATP	1,25 à 5 0,5 à 2,5 0,5 à 1,25	dépressive augmentée dépressive augmentée biphasique
Hexaméthonium (dibromure) 1 à 10×10^{-6}	5 HT (en présence de LSD) Nicotine (HCl) ATP	1,25 à 5 0,5 à 2,5 0,5 à 2,5	biphasique supprimée biphasique
Nicotine (HCl) 2,5 à $7,5 \times 10^{-6}$	5 HT (en présence de LSD) Nicotine (HCl) ATP	1,25 à 5 0,5 à 2,5 0,5 à 2,5	supprimée supprimée biphasique

Jusqu'ici, aucun agent pharmacodynamique (6) ne nous a permis de bloquer l'action dépressive exercée par l'ATP sur le duodénum de Rat, alors que l'action dépressive provoquée par la nicotine et la 5 HT est supprimée par les adrénolytiques. Ce dernier fait justifierait l'hypothèse d'une mise en liberté de substances adrénérgiques par 5 HT à défaut d'une action directe au niveau des récepteurs musculaires adrénérgiques.

Alors que l'action dépressive provoquée par la nicotine est supprimée par les méthoniums, l'action dépressive provoquée par 5 HT ne l'est pas, ce qui justifie l'hypothèse d'un point d'attaque différent pour ces deux substances.

D'autre part, les effets dépresseurs provoqués par la nicotine et 5 HT étant supprimés par les substances dépolarisantes, utilisées aux doses paralysantes, il n'est pas irrationnel d'admettre que 5 HT agit au niveau des fibres postganglionnaires du système intramural.

5^o Résumé.

La sérotonine exerce sur l'intestin isolé une action complexe, dont nous avons analysé les diverses composantes ; nous supposons qu'elles correspondent à des points d'attaque à des niveaux différents :

A) *Une action directe sur les récepteurs moteurs.* Les antagonistes de cette action sont LSD et la papavérine.

B) *Une action indirecte*, décelable sur l'organe normal par mise en liberté de substances parasymphomimétiques et sympathomimétiques. Cette action donne lieu à des effets biphasiques.

1. Les antagonistes respectifs des deux phases sont l'atropine pour la phase spasmogène et l'yohimbine pour la phase dépressive.

2. Les antagonistes de la totalité de l'action biphasique sont les substances nicotiniques utilisées aux concentrations paralysantes.

3. Un point d'attaque de la sérotonine paraît s'exercer, soit au niveau de la fibre postganglionnaire adrénérgique ou cholinergique, soit au niveau des récepteurs particuliers de la cellule ganglionnaire, en dehors d'un mécanisme acétylcholinique.

C) *Une action indirecte*, décelable uniquement sur l'organe éseriné, et s'exerçant au niveau des fibres préganglionnaires par l'intermédiaire d'un mécanisme acétylcholinique. Un antagoniste sélectif de cette action est la procaine.

2^e PARTIE.

Oreille.

Il nous est apparu que 5 HT exerce sur l'oreille isolée (Lapin, Cobaye), une action biphasique moins complexe que celle qu'elle provoque sur l'intestin. En effet, nous ne retrouvons pas d'action musculaire directe sur cet

(6) Nous n'avons pas encore pu préciser le caractère de l'action biphasique exercée sur le duodénum isolé de Rat par ATP ni son point d'attaque. Cette action n'est modifiée ni par les dépresseurs musculaires (papavérine ou LSD), ni par les inhibitions adrénérgiques et cholinérgiques (yohimbine et atropine), ni par les ganglioplogiques (méthoniums ou dépolarisants), ni par les anticholinestérasiques (ésérine).

organe, LSD ne supprime pas les effets de 5 HT sur l'oreillette de Cobaye, même à des concentrations de l'ordre de $8,75 \times 10^{-6}$. Rappelons cependant que MAGISTRETTI et VALZELLI (1955) ont signalé une inhibition de l'action inotrope positive exercée par 5 HT sur l'oreillette isolée de Cobaye par LSD, à la concentration de $2,5 \times 10^{-7}$, action que nous n'avons pas retrouvée.

Sur l'oreillette de Lapin, LSD, à la concentration de $2,5 \times 10^{-7}$, ne supprime pas l'effet inotrope positif de 5 HT, bien qu'il le diminue à la concentration de $6,25 \times 10^{-7}$ et le supprime à la concentration de $1,25 \times 10^{-6}$, où il supprime également les effets inotropes et chronotropes positifs de l'adrénaline.

Comme nous avons, d'autre part, bloqué la totalité de l'action biphasique exercée par 5 HT par des substances dépolarisantes, nous admettons que, sur l'oreillette isolée, 5 HT est dépourvue d'une action musculaire directe importante.

L'action biphasique exercée par 5 HT sur l'oreillette isolée (inhibitrice puis stimulante) présente des caractères cholinergique et adrénergique que nous avons pu établir et dont nous avons précisé le mécanisme. Cependant, il y a lieu d'examiner la part que pourrait avoir une mise en liberté d'histamine par 5 HT dans l'action stimulante exercée par celle-ci.

1. - *Caractères cholinergique et adrénergique de l'action exercée par 5 HT.*

1^o Le caractère cholinergique est démontré par la suppression de la phase dépressive par le sulfate d'atropine. La potentialisation de la phase dépressive par le sulfate d'ésérine (fig. 9 et 11) disparaît sous l'influence de l'atropine ; de plus, elle présente un parallélisme avec la potentialisation de l'action de l'acétylcholine, administrée à l'organe éseriné. Cette potentialisation pourrait être attribuée à la conservation à la fois, pour une faible mesure, de l'acétylcholine endogène (BURN, 1954) et surtout de l'acétylcholine mise en liberté par 5 HT à la périphérie par exemple au niveau des fibres postganglionnaires cholinergiques.

2^o Le caractère adrénergique de la phase stimulante ne peut être établi avec la même certitude que le caractère cholinergique de la phase dépressive. En sa faveur plaide le fait que la phase stimulante est supprimée par des concentrations de chlorhydrate d'éphédrine qui diminuent l'action stimulante provoquée par l'adrénaline. Cependant, pour MAGISTRETTI et VALZELLI (1955) l'effet stimulant de 5 HT ne se réalise pas par l'intermédiaire de substances adrénergiques, étant donné qu'ils n'ont pu le supprimer par l'utilisation d'adrénolytiques, dibénamine, régatine, dihydroergotamine.

3^o On pouvait se demander si l'action stimulante exercée par 5 HT n'était pas due à une mise en liberté d'histamine. En effet, une telle supposition est possible puisque, sur l'oreillette isolée de Lapin et de Cobaye, l'histamine, à la concentration de $2,5$ à 5×10^{-6} , exerce des effets chronotropes et inotropes positifs, qui ne sont pas bloqués par l'hexaméthonium (10^{-5}), mais sont inhibés par de fortes concentrations de chlorhydrate de nicotine ($2,5 \times 10^{-3}$).

Cependant, pour retenir une telle hypothèse, il faudrait admettre d'une part, que 5 HT, administrée à une certaine concentration, favorise la mise en liberté d'une quantité équivalente d'histamine et que, d'autre part, ce

phénomène se reproduise plusieurs fois de suite (cinq à sept fois dans la journée), ce qui paraît peu plausible.

De plus, on peut relever dans le comportement de ces deux substances, sérotonine et histamine, à côté de similitudes, certaines différences.

a) *Sur l'oreillette de Lapin*, nous avons vérifié que la mépyramine (ou néo-atérgan), à la concentration de $6,25 \times 10^{-7}$, ne bloque pas l'action stimulante du dichlorhydrate d'histamine. La prométhazine (ou phénergan), inhibe l'action stimulante de l'histamine à la concentration de $1,25$ à 5×10^{-7} , concentrations qui ne suffisent pas pour inhiber les effets chronotropes et inotropes positifs de 5 HT. Cependant, ces derniers effets sont ou diminués ou inhibés par des concentrations doubles de prométhazine.

D'autres différences quantitatives dans le comportement de ces deux substances ont été observées :

— l'éphédrine, qui bloque l'action stimulante provoquée par 5 HT, à la concentration de $1,25 \times 10^{-5}$, ne diminue les effets de l'histamine qu'à des concentrations plus élevées ($1,87 \times 10^{-5}$) ;

— la procaine, qui bloque, à fortes concentrations ($2,5 \times 10^{-5}$), l'action stimulante de la sérotonine, ne modifie pas, à cette concentration, les effets stimulants provoqués par l'histamine.

b) *Sur l'oreillette de Cobaye*, la prométhazine, antihistaminique typique, est inefficace aussi bien vis-à-vis de l'histamine que de 5 HT, même à fortes concentrations, ce qui prouverait que l'action de l'histamine sur l'oreillette isolée se distingue essentiellement de celle que cette substance exerce sur les muscles lisses. L'antagonisme quantitatif, histamine-prométhazine, considéré par HALPERN et coll. (1956) comme un antagonisme compétitif qui peut servir de base pour définir les substances histamino-libératrices, ne se retrouve pas sur l'oreillette isolée de Cobaye.

La procaine (fig. 12) est inactive vis-à-vis de l'histamine comme vis-à-vis de la sérotonine.

De l'ensemble de ces faits il résulte que, si ces deux substances, histamine et 5 HT, exercent sur l'oreillette des effets présentant entre eux assez d'analogie pour laisser subsister l'hypothèse qu'elles pourraient avoir un point d'attaque commun, quand elles sont utilisées à des concentrations extra-physiologiques, il ne semble pas que l'histamine soit responsable des effets de 5 HT.

L'histamine a un comportement différent sur le muscle lisse et sur le tissu cardiaque de l'oreillette : par contre, 5 HT exerce sur l'oreillette des actions qui présentent de nombreuses analogies avec celles qu'elle exerce sur l'intestin.

II. — *Point d'attaque des actions cholinergique et adrénergique.*

Rappelons que nos expériences, sur les excito-ganglionnaires ne nous ont jamais permis de mettre en évidence, sur l'oreillette, une action de ces substances au niveau des fibres préganglionnaires (Jeanne LÉVY et E. MICHELBER, 1956 c). Il en est de même pour la sérotonine, dont les effets inotrope et chronotrope positifs ne sont jamais influencés par le sulfate d'ésérine.

Les hypothèses plausibles au sujet du point d'attaque des effets cholinergiques et adrénérgiques de 5 HT sur l'oreillette isolée se réduisent :

1^o à une dépolarisation des cellules ganglionnaires ou des cellules du tissu chromaffine ;

2^o à une excitation des fibres postganglionnaires ou à une action directe sur les récepteurs musculaires adrénérgiques et cholinergiques.

Nous discuterons successivement ces 2 hypothèses :

1^o La persistance des effets de 5 HT en présence des méthoniums (fig. 9), aux concentrations où ils suppriment les effets stimulants des excito-ganglionnaires, exclut la possibilité d'une action exercée par 5 HT et les excito-ganglionnaires sur les mêmes récepteurs au niveau des cellules ganglionnaires ou du tissu chromaffine. D'ailleurs, une autre différence existe entre ces deux catégories de substances : les effets stimulants de 5 HT ne sont pas supprimés par des concentrations de procaine qui suppriment les effets stimulants des excito-ganglionnaires sur cet organe (fig. 12). Cependant, rien n'infirme ni ne confirme l'hypothèse que l'on peut formuler d'après GADDUM et HAMEED (1954) d'une action de 5 HT au niveau des récepteurs particuliers de la cellule ganglionnaire ou du tissu chromaffine.

2^o Les substances dépolarisantes utilisées à des doses paralysantes (nicotine, acétylcholine, tétraméthylammonium) suppriment totalement l'action biphasique de 5 HT. Elles suppriment, aux mêmes concentrations, l'action biphasique de la nicotine et l'action dépressive de l'acétylcholine, alors qu'elles laissent subsister l'action stimulante de l'adrénaline (fig. 10).

En ce qui concerne l'action cholinergique exercée par 5 HT, les substances dépolarisantes ne permettent pas de distinguer entre une action directe exercée sur les récepteurs musculaires cholinergiques et l'action indirecte par excitation des fibres postganglionnaires.

En ce qui concerne l'action adrénérgique exercée par 5 HT, il est possible d'éliminer une action directe sur des récepteurs musculaires adrénérgiques. On peut donc supposer, pour les mêmes raisons que nous avons développées au sujet de l'intestin, qu'un des points d'attaque de 5 HT se situe au niveau des fibres nerveuses périphériques adrénérgiques (Jeanne LÉVY et E. MICHEL-BER, 1956 f).

III. — *Faits discordants qui ne peuvent être expliqués par les hypothèses émises.*

1^o Un certain nombre d'agents pharmacologiques n'agissent pas d'une façon similaire sur l'oreillette de Lapin et sur celle de Cobaye. En particulier, la D-tubocurarine, la procaine à fortes doses et la prométhazine également à fortes doses bloquent l'action stimulante exercée par 5 HT sur l'oreillette de Lapin, sans modifier cette action sur l'oreillette de Cobaye.

2^o 5 HT et les excito-ganglionnaires, dont les actions se différencient nettement sur l'oreillette isolée puisque les méthoniums se montrent antagonistes vis-à-vis de ceux-ci mais non de celle-là, se comportent différemment vis-à-vis de l'atropine dont l'action est plus périphérique. Cette différence de comportement envers l'atropine est difficile à expliquer. En effet, dans l'hypothèse où l'action de 5 HT provoque une mise en liberté d'un mélange d'acé-

tylcholine et d'adrénaline nous nous attendions à ce que l'atropine, en bloquant l'action cholinergique, augmente l'action adrénergique provoquée par 5 HT, comme elle augmente celle qui est provoquée sur l'oreillette par la nicotine ou celle qui est provoquée par 5 HT sur le duodénum. Or, nous n'avons jamais observé un tel effet.

IV. *Résumé.*

La sérotonine exerce sur l'oreillette isolée (Lapin, Cobaye), une action biphasique, inotrope et chronotrope négative, puis inotrope et chronotrope positive, par mise en liberté de substances parasymphathomimétiques et sympathomimétiques.

Une action par l'intermédiaire d'une mise en liberté d'histamine ne semble pas devoir être retenue.

Les antagonistes respectifs de 5 HT sont : l'atropine pour la phase dépressive et l'éphédrine pour la phase stimulante.

Les antagonistes de la totalité de l'action biphasique sont les substances dépolarisantes, utilisées à des concentrations paralysantes.

Un des points d'attaque de la sérotonine paraît être la fibre nerveuse périphérique adrénergique, sans que la possibilité d'une action sur des récepteurs particuliers de la cellule ganglionnaire ou du tissu chromaffine puisse être exclue.

En ce qui concerne l'action inotrope négative, nous n'avons pu faire de discrimination entre une action sur les récepteurs musculaires cholinergiques et une action au niveau de la fibre postganglionnaire cholinergique.

RÉSUMÉ

En ce qui concerne les organes isolés étudiés, intestin (duodénum de Rat, iléum de Cobaye) et oreillette (Lapin, Cobaye), les effets de la sérotonine présentent des ressemblances et des différences.

Les effets exercés sur l'intestin sont plus complexes que ceux qui sont exercés sur l'oreillette.

Sur ces deux organes, la sérotonine exerce une action de caractère biphasique, qui peut être comparée à la réponse typique biphasique qu'elle provoque sur le tonus vasculaire (PAGE, 1954).

Sur l'intestin, nous avons pu mettre en évidence une action sur les récepteurs moteurs et une action au niveau des fibres préganglionnaires, que nous n'avons pas retrouvées sur l'oreillette.

Sur l'intestin, comme sur l'oreillette, la sérotonine exerce une action biphasique, comparable à celle qu'exercent les excito-ganglionnaires. Les caractères cholinergique et adrénergique de cette action ont été établis pour les deux organes.

Étant donné que, pour les deux organes, nous avons pu exclure d'une part, une action sur les récepteurs musculaires adrénergiques, d'autre part, une action sur les récepteurs ganglionnaires atteints par les excito-ganglionnaires, nous avons été amenées à formuler l'hypothèse d'un point d'attaque intermédiaire de la sérotonine sur les fibres postganglionnaires, fibres nerveuses périphériques adrénergiques. Cette hypothèse n'exclut pas la possi-

bilité d'une atteinte par la sérotonine : le récepteurs particuliers de la cellule ganglionnaire ou du tissu chromaffine.

2° En ce qui concerne les effets cholinergiques exercés par la sérotonine, nous avons supposé, pour l'intestin, un point d'attaque sur les fibres postganglionnaires cholinergiques. Pour l'oreillette, nous n'avons pu faire la distinction entre un point d'attaque sur la fibre postganglionnaire cholinergique et une action directe sur les récepteurs musculaires cholinergiques, étant donné que, sur cet organe, l'action inhibitrice, exercée par l'acétylcholine administrée, est également supprimée par les substances dépolarisantes. Dans ces conditions, nous ne pouvons préciser si l'action cholinergique dépressive exercée par la sérotonine sur l'oreillette est directe ou indirecte.

BIBLIOGRAPHIE

- BURN, J. M. (1954), in *Actualités pharmacol.*, 7^e série, 1-14, Masson et Cie, éditeur.
- DELAY, J. et THULLIER, J. (1956), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 1335.
- ERSPAMER, V. (1949), *Archiv. exp. Pathol. Pharmacol.*, **196**, 343-365.
- ERSPAMER, V. (1946), *Archiv. Sci. Biol. Napoli*, **31**, 63-85.
- ERSPAMER, V. (1954 a), *Pharmacol. Rev.*, **6**, 425-487.
- ERSPAMER, V. (1954 b), *Rendicont. sci. farm. italia*, **1**, 1, d'après ERSPAMER (1956).
- ERSPAMER, V. (1956), *Triangle*, **2**, 131-140.
- FELDBERG, W. et SMITH, A. N. (1953 a), *J. Physiol., London*, **122**, 62 P-63 P.
- FELDBERG, W. et SMITH, A. N. (1953 b), *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 406-411.
- FELDBERG, W. et TOH, C. C. (1953), *J. Physiol., London*, **119**, 352-362.
- FREYBURGER, W. A., GRAHAM, B. E., RAPPORT, M. M., SEAY, P. H., GOVIER, W. M., SWOAP, O. P. et VAN DER BROOK, M. J. (1952), *J. Pharmacol.*, **105**, 80-86.
- FURCHGOTT, R. F. (1955), *Pharmacol. Rev.*, **7**, 183-265.
- GADDE, J. H. (1953 a), *J. Physiol., London*, **121**, 15P.
- GADDE, J. H. (1953 b), *J. Physiol., London*, **119**, 363-368.
- GADDE, J. H. et HAMEED, K. A. (1954), *Brit. J. Pharmacol.*, **9**, 240-248.
- GENNES, de L. et de FOSSEY, M. (1956), *Presse méd.*, **64**, 1066-1068.
- GINZEL, K. H. et KOTTEGODA, S. R. (1953), *Quart. J. exp. Physiol.*, **38**, 225-231.
- HALPERN, B. N., LIACOPOULOS, P. et BRIOT, M. (1956), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 313-316.
- HAMLIN, K. E. et FISCHER, F. E. (1951), *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 5007-5008.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1953), *J. Physiol., Paris*, **45**, 687-722.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1955), *J. Physiol., Paris*, **47**, 569-574.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 a), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 75-77.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 b), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 142-144.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 c), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 262-274.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 d), in *Actualités Pharmacologiques*, 9^e série, à l'impression, Ed. Masson.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 e), *C. R. Acad. Sci., Paris*, **242**, 3007-3009.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 f), *C. R. Acad. Sci., Paris*, **243**, 326-329.
- LÉVY, Jeanne et MICHEL-BER, E. (1956 g), *C. R. Acad. Sci., Paris*, **243**, 989-991.
- LÉVY, Jeanne et SIQUÉ, G. (1954), *J. Physiol., Paris*, **46**, 601-617.
- LÉVY, Jeanne et TCHOUBAR, B. (1947), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **141**, 257-259.
- LÉVY, Jeanne et TCHOUBAR, B. (1950), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **144**, 339-341.
- LÉVY, Jeanne et TCHOUBAR, B. (1952), in *Actualités Pharmacologiques*, 5^e série, Ed. Masson, 113-183.
- LOUBATIÈRES, A., SASSINE, A. et MAUCHE, J. (1955), *C. R. Soc. Biol. Paris*, **149**, 1634-1636.
- MCCAWLEY, E. L., LEVÊQUE, P. E. et DICK, H. L. H. (1952), *J. Pharmacol.*, **106**, 406 P.
- MAGISTRETTI, M. et VALZELLI, L. (1955), *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, **31**, 1035-1037.
- PAGE, I. H. (1954), *Physiol. Rev.*, **34**, 563-588.
- PASCOE, J. E. (1955), *J. Physiol., London*, **128**, 75 P-76 P.
- PATON, W. D. M. et PERRY, W. I. M. (1953), *J. Physiol., London*, **119**, 43-57.
- RAPPORT, M. M. et KOELLE, G. B. (1953), *Arch. int. Pharmacol.*, **92**, 161-170.
- ROBERTSON, P. A. (1953), *J. Physiol., London*, **121**, 54-55 P.
- ROBERTSON, P. A. (1954), *J. Physiol., London*, **125**, 37 P-38 P.
- ROCHA E SILVA, M., VALLÉ, J. R. et PICARELLI, P. Z. (1953), *Brit. J. Pharmacol.*, **8**, 378-388.
- SINHA, Y. K. et WEST, G. B. (1953), *J. Pharmacy Pharmacol.*, **6**, 370-374.