

1
LSD 359

J.physiol., Paris 49, 367 (1957)

3380 Med. Lib. - Documentation/Reprolab.

More legible than impossible due to
poor quality of the original paper
given to the Reprolab.

**Actions pharmacodynamiques sur le réflexe oculo-palpébral.
(Rôle de la formation réticulée descendante).**

par Paul ROSSIGNOL et Roger BOULU.

(Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie de Paris.)

Le réflexe oculo-palpébral qui se manifeste par une occlusion des paupières après attouchement de la cornée est un réflexe polysynaptique bulbo-protubérantiel dont la voie afférente trigéminal est suivie d'une voie efférente qui emprunte le trajet du nerf facial.

Outre l'intérêt qu'il offre pour apprécier l'intégrité des voies intéressées et le niveau de l'anesthésie générale, ce réflexe est le support d'une méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux sur les terminaisons nociceptives de la cornée, et c'est surtout à ce titre qu'il a retenu l'attention des pharmacologistes.

Il est évident qu'une action pharmacodynamique obtenue par voie générale et touchant le réflexe oculo-palpébral pourra avoir son lieu d'action :

a) Au niveau des récepteurs sensitifs cornéens et des voies afférentes du réflexe ;

b) au niveau des interneurons bulbo-protubérantiels ;

c) au niveau de la voie motrice et de la synapse myoneurale.

Or, s'il est logique, lorsqu'on dépose un anesthésique local sur la cornée, de considérer comme étant dues à sa présence les modifications observées du réflexe oculo-palpébral, il n'en est plus de même lorsqu'on fait intervenir en outre une substance injectée par voie générale, même si cette substance injectée seule ne modifie pas le réflexe de façon apparente.

Nous faisons allusion ici aux travaux qui ont fait suite à ceux de WEISS (1935) et qui ont trait à un prétendu « rappel d'anesthésie cornéenne » obtenu par injection parentérale de composés chimiques très divers après cessation de l'anesthésie locale.

Le présent travail a précisément pour but de fournir une interprétation de certaines de ces actions pharmacodynamiques.

MÉTHODE.

Nous suivons le protocole codifié par J. RÉGNIER (1923) pour la mesure de l'activité des anesthésiques locaux sur la cornée du Lapin :

Dans un des yeux on dépose en deux fois 1/10 de ml de cinchocaïne à 0,1 p. 1000. Au bout de 3,5, 7 1/2, 10 minutes, puis toutes les cinq minutes, on teste le réflexe à l'aide d'un crin appliqué sur l'œil au rythme de 100 impacts à la minute. Le nombre de coups de crin nécessaire pour obtenir le réflexe est noté ; il mesure le degré d'anesthésie à l'instant donné. On considère conventionnellement que l'anesthésie est complète lorsque 100 stimuli n'ont pas provoqué de réponse.

En testant de la sorte la réponse à une stimulation mécanique, on ne peut évidemment mesurer que des élévations de seuil, le réflexe étant normalement obtenu au premier attouchement. Nous avons pensé que le fait de pratiquer une anesthésie modérée de la cornée rendrait possible l'observation des abaissements de seuil. On pourra dès lors mettre en évidence sur la réponse palpébrale, soit des actions inhibitrices, soit des actions facilitatrices sans, pour l'instant, préjuger aucunement du lieu de celles-ci.

Étude des substances inhibitrices.

Lorsque l'anesthésie est terminée, c'est-à-dire lorsqu'on observe à nouveau la réponse à un seul coup de crin, on injecte la substance dite « de rappel » par voie veineuse. On observe alors une certaine inhibition du réflexe qui se manifeste par le fait qu'il faut un nombre plus ou moins important de coups de crin pour l'obtenir. En outre, une deuxième anesthésie pratiquée dans les mêmes conditions que la première donne des chiffres nettement plus élevés.

Étude des substances facilitatrices.

Après une première anesthésie, la substance est injectée par voie veineuse ; une deuxième anesthésie donne des chiffres très inférieurs aux précédents.

Dans chaque expérience, on note le comportement de l'animal, c'est à savoir s'il présente une excitation ou au contraire de la somnolence.

RÉSULTATS.

Nous avons essayé a) des substances excitantes centrales qui nous ont donné régulièrement une inhibition du réflexe (« rappel d'anesthésie ») : l'amphétamine, la N-méthyl-amphétamine, le L.S.D. 25 (diéthylamide lysergique), la réserpine après injection préalable d'iproniazide (1-isopropyl-2-isonicotinoyl-hydrazine),

association qui, dans ces conditions exerce une puissante action excitante centrale (BRODIE, PLETSCHER et SHORE, 1956) (1).

b) Un tranquillisant très actif, la réserpine seule qui nous a permis d'observer une facilitation du réflexe se manifestant par une très nette inhibition de l'anesthésie.

Le tableau 1 résume les résultats (par voie intraveineuse).

TABLEAU I.

Agent étudié	Dose injectée	Action sur le R.O.P.	Action sur le comportement
Réserpine	3 mg / kg	Facilitation	Somnolence
Réserpine après Marsilid	3 mg / kg 100 mg / kg	Très forte inhibition	Grande agitation
N-CH ₃ Amphétamine	10 mg / kg	Inhibition	Agitation
Dextramphétamine	5 mg / kg	Inhibition	Agitation
L.S.D. 25	50 µg / kg	Forte inhib.	Grande agitation

DISCUSSION.

On voit qu'il y a une opposition frappante entre l'action d'une substance sur le comportement d'une part ; sur le réflexe oculo-palpébral d'autre part.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de travaux des HUGELIN (1954) sur un autre réflexe nociceptif, le réflexe linguo-maxillaire.

Cet auteur a pu montrer que la stimulation de la formation réticulée descendante facilitatrice (2) du tronc cérébral provoque une inhibition du réflexe linguo-maxillaire, que cette stimulation soit de nature électrique ou pharmacodynamique (anhydride carbonique, adrénaline).

De plus, la stimulation par les agents chimiques touche en même temps une autre fraction de la substance réticulée, la Formation réticulée activatrice ascendante responsable de l'état d'activation du cortex.

De la sorte, HUGELIN décrit un « comportement en miroir » de l'animal traité, son état d'excitation corticale étant exactement opposé à l'état du réflexe linguo-maxillaire : à une activation corticale correspond une inhibition du réflexe et *vice versa*. Or, c'est exactement ce que nous observons dans le cas de l'action des substances précitées dont certaines sont connues pour agir sur les formations réticulées : ce sont les substances excitantes centrales qui favorisent l'anesthésie (ce qui correspond à une inhibition du réflexe) tandis que la réserpine, fortement « tranquillisante » diminue dans une large mesure l'anesthésiabilité ce qui correspond à une facilitation du réflexe.

Notons à ce propos que l'adrénaline, considérée comme un bon agent de « rappel d'anesthésie » par CHARONNAT et LECHAT (1954) est un activateur de la substance réticulée (BONVALLET et al., 1954) et à ce titre un inhibiteur des réflexes polysynaptiques (HUGELIN, 1955). La réserpine, au contraire, inhibitrice de la subs-

(1) Nous remercions vivement les laboratoires SANDOZ et les laboratoires HOFFMANN-LA ROCHE qui nous ont gracieusement fourni respectivement le L.S.D. 25 et l'iproniazide (Marsilid Roche).

(2) Ainsi nommée parce qu'elle facilite les réflexes monosynaptiques, mais ici elle joue un rôle inhibiteur.

tance réticulée (LONGO et NAPOLITANO, 1955) montre des actions facilitatrices (CHEN, ESSOR et BOHNER, 1954).

Il nous semble donc logique d'interpréter de la façon suivante les actions pharmacodynamiques se traduisant par des modifications du réflexe oculo-palpébral : lorsqu'on mesure une anesthésie cornéenne relativement faible, ce qui est le cas où l'on se place pour utiliser avec fruit la méthode de RÉGNIER (3), les chiffres notés par l'intermédiaire du réflexe correspondent :

1° A l'anesthésie cornéenne vraie qui se traduit par une diminution des afférences nociceptives.

2° A une inhibition centrale due à un certain tonus de la formation réticulée descendante ; ces deux effets étant additifs.

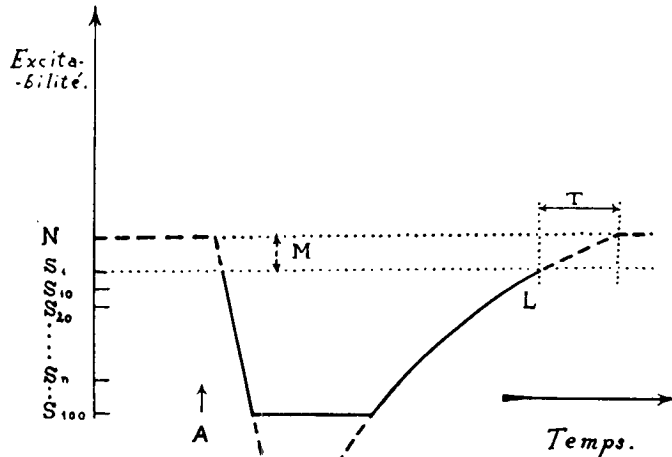


FIG. 1. — Variations de l'excitabilité cornéenne au cours d'une mesure d'anesthésie locale selon RÉGNIER.

A : instant du dépôt de l'anesthésique ; N : niveau d'excitabilité antérieure à l'anesthésie. $S_1, S_2, \dots, S_n, \dots, S_{100}$: seuils d'excitabilité pour la réponse au bout de 1, 2, n., 100 stimulations. M : « marge de sécurité ». L : point de retour à la réponse à un seul stimulus. T : période pendant laquelle un rappel est possible sans action sur le deuxième œil non anesthésié.

Le trait plein correspond aux parties du phénomène observées directement par la méthode de RÉGNIER ; le trait interrompu à celles qui ne sont pas observables directement.

Lorsqu'on fait agir la réserpine, on a une action inhibitrice sur les différentes formations réticulées ; ce qui se traduit au niveau cortical par de la somnolence et au niveau bulbo-spinal par une cessation de l'inhibition normale, c'est-à-dire en fin de compte par une facilitation des réflexes polysynaptiques et en particulier du réflexe oculo-palpébral. On enregistre donc à peu de chose près l'effet anesthésique local (périphérique) à l'état pur puisque l'inhibition centrale est levée et l'on observe en définitive une diminution de l'intensité du phénomène global d'anesthésie locale.

Au contraire, si l'on fait agir un agent excitant central, on observe au niveau cortical une activation ; au niveau du réflexe une inhibition donc un renforcement ou une réapparition du phénomène global d'anesthésie locale.

Il semble bien d'ailleurs que l'anesthésie superficielle ne joue dans les phénomènes décrits ci-dessus qu'un rôle amplificateur mais contingent.

(3) Si l'anesthésie est totale à la périphérie, il n'y a plus de potentiels d'action et les centres ne sauraient intervenir.

Cet effet « amplificateur » peut être interprété comme suit :

a) La méthode de RÉGNIER repose essentiellement sur la constatation que le réflexe oculo-palpébral s'observe normalement sous l'effet d'un seul stimulus, mais que sur un œil partiellement anesthésié, une sommation est nécessaire.

b) Le phénomène de rappel traduit une différence entre l'état de l'œil avant l'anesthésie locale et l'état de l'œil après celle-ci, car c'est seulement dans ce dernier cas (après cessation de l'anesthésie locale) que la substance de rappel peut agir, et ceci pendant un temps assez limité.

c) Immédiatement après cessation de l'anesthésie cornéenne, au moment où l'œil répond à nouveau pour la première fois à un seul stimulus, les conditions d'excitabilité sont redevenues tout juste liminaires (point L, fig. 1), car à la mesure précédente il fallait encore une sommation. On comprend donc qu'à cet instant le réflexe présente un maximum de sensibilité aux actions inhibitrices.

d) Au contraire, avant l'anesthésie, les conditions d'excitabilité ne correspondent pas au seuil du réflexe, car il existe normalement pour le stimulus défini par RÉGNIER une marge de sécurité assez importante dans le fonctionnement des éléments sensitifs de telle sorte qu'une action inhibitrice légère reste sans effet tandis qu'une action inhibitrice très forte peut déjà se manifester (action sur le deuxième œil non anesthésié, niveau N, fig. 1).

L'anesthésie locale préalable aurait donc pour principale action de ramener les terminaisons cornéennes au seuil d'excitabilité correspondant à la réponse à un stimulus unique (4).

Notons d'ailleurs que certaines autres substances de rappel ne semblent pas entrer dans le cadre précédent. C'est le cas de la chlorpromazine ou encore de la morphine qui dépriment à la fois les centres supérieurs et la réflexivité mais dont le mode d'action est trop mal connu pour pouvoir être interprété en fonction d'une action réticulaire bien que les données de MONNIER et GANGLOFF (1956) ne l'excluent pas formellement.

Précisons pour terminer que notre interprétation n'interdit pas dans certains cas la possibilité de rappels périphériques tels que ceux observés par QUEVAUVILLER et BATHELLIER (1957) sur la préparation sciatique-gastrocnémien de Grenoble.

RÉSUMÉ.

L'effet de certaines substances injectées par voie générale sur les résultats des mesures d'anesthésie locale par l'étude du réflexe oculo-palpébral du Lapin est rapporté à des actions facilitatrices ou inhibitrices de ce réflexe par l'intermédiaire de la formation réticulée « facilitatrice » descendante. Le mécanisme du rappel d'anesthésie cornéenne est discuté.

- BONVALLET, M., DELL, P. et HIEBEL, G. (1954). *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, **6**, p. 119. — BRODIE, B. B., PLETSCHER, A. et SHORE, P. A. (1956). *J. Pharmacol.*, **116**, p. 9. — CHARONNAT, R. et LECHAT, P. (1953). *Thérapie*, **8**, p. 704. — CHEN, G., ENSOR, C. R. et BOHNER, B. (1954). *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, **86**, 507. — HUGELIN, A. (1955). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **149**, 1893 et 1963. — LONGO, V. G. et NAPOLITANO. (1955). *Farmaco*, **10**, p. 297. — MONNIER, M. et GANGLOFF, H. (1956). *XX^e Congr. Int. Physiol. Res. Comm.*, p. 656. — QUEVAUVILLER, A. et BATHELLIER, C. (1957). *Ann. Pharm. Franç.* (sous presse). — RÉGNIER, J. (1923). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **177**, p. 558. — WEISS, A. (1935). *Inaug. Dissert.* (d'après CHARONNAT et LECHAT 1953).

(4) Il est très vraisemblable que la sommation qui intervient sur l'œil anesthésié a lieu au niveau de la première synapse (neurone sensitif, 1^{er} interneurone) ou se produirait l'accumulation d'un médiateur d'excitation de nature encore inconnue. Ce serait également là qu'interviendrait l'action inhibitrice réticulaire.