

PARALYSIE ET ÉPUISEMENT RAPIDE SUCCESSIF DU SYSTÈME CARDIO-INHIBITOIRE PAR EFFET DE L'ACTION DE LA COCAÏNE INTRODUE PAR VOIE ENDOVEINEUSE.

V. ADUCCO

Directeur de l'Institut de Physiologie de la R. Université de Pisa

(Avec 2 figg. d. l. t.)

Cette note traite du système ou appareil cardio-inhibitoire, et non de nerfs cardio-inhibitoires, puisque sur la question qui a trait à la fatigue des nerfs, il n'y a plus désormais de contestation parmi les physiologistes. Les nerfs offrent le phénomène de la fatigue comme d'autres structures actives, à cela près que la fatigue s'y vérifie avec une lenteur incomparablement plus grande.

On veut parler ici de l'ensemble de fibres et de cellules nerveuses constituant le système qui transporte au myocarde soit les impressions centrales d'où dépend le chronotropisme négatif du cœur en conditions physiologiques, soit les impulsions expérimentales que des stimulations appliquées sur le nerf vague déterminent. Ce qui fait surtout l'objet de mon étude c'est le système inhibitoire intra-cardiaque, dont l'intervention est mise en jeu par des stimulations artificielles.

Si l'on s'en tient à l'opinion qui domine toujours, l'appareil cardio-inhibitoire, quand il est soumis à l'action d'un stimulus électrique (courant induit) se fatiguerait rapidement. Ce qui paraît le prouver c'est que l'activité cardiaque se rétablit assez promptement après que la stimulation a commencé et avant qu'on la suspende.

Je crois, à ce propos, que j'ai avancé quelque argument expérimental, qui montre — à mon sens — que la reprise de l'activité cardiaque, tandis que la stimulation continue, ne saurait tenir à l'épuisement de l'appareil cardio-inhibitoire, ce que d'autres physiologistes (F. HENRIJEAN, 1910, H. FREDERICQ, 1913, F. HENRIJEAN et WAUCOMONT, 1924) avaient déjà exprimé; mais qu'elle dépend d'une nouvelle condition que la diminution ou cessation momentanée de la circulation coronaire ou de la circulation générale détermine; ce qui fait

(*) *Atti Soc. Toscana Scienze nat.*, Memorie, XL, 1929 (VIII).

qu'un phénomène antagoniste à celui qui est en action se produit ou que la paralysie se produit de l'appareil inhibitoire intracardiaque.

Mais — même en admettant que la reprise du cœur durant la stimulation vagale n'est pas un phénomène qui dépend de la fatigue — on ne saurait croire que le système cardio-inhibitoire échappe à une loi qui s'applique, en général, aux tissus vivants et actifs. S'il est possible — ainsi que me l'a montré une de mes expériences — de stimuler le vague, sans interruption, pendant plus de trois heures par un stimulus assez efficace pour produire des arrêts diastoliques prolongés, sans que l'action inhibitoire cesse (si bien que, une fois le stimulus enlevé, le cœur reprend sa fréquence d'auparavant et la pression remonte): on n'est pourtant autorisé que d'attribuer au système cardio-inhibitoire une remarquable, même très remarquable, résistance à la fatigue.

Ce qui m'a engagé à écrire cette note, c'est qu'au cours de mes expériences de ces derniers mois j'ai rencontré une condition qui rend ce système moins résistant, au point de présenter, quelques minutes après le commencement de la stimulation vagale, une nette manifestation d'épuisement complet.

Je suis en train d'étudier, depuis quelque temps, quelles sont les modifications fonctionnelles que l'on provoque en introduisant directement en circulation (dans le bout cardiaque d'une veine jugulaire) un poison protoplasmique, tel que la cocaïne, de façon qu'il parvienne tout de suite en contact de la surface capillaire des différents organes et tissus. Un des buts de ces recherches c'est de savoir si cet alcaloïde (ou une autre substance) présente quelque prédilection pour des organes ou des tissus particuliers.

En nombre d'expériences que j'ai faites sur le chien j'ai vérifié que peu après l'infusion de la cocaïne [en général 1 egr. par. Kg. en sol. à 1 ou à 0,1, dose moindre de celle — 2 egr. par Kg. — que je donnais habituellement aux chiens par voie orale ou sous-cutanée (1)] le vague devenait complètement inexcitable au point de vue de son action cardio-inhibitoire. Lors même que l'on augmentait de beaucoup le courant faradique, l'on n'avait plus aucune action chronotropique négative. Cette action paralysante de l'appareil cardio-inhibitoire durait assez longtemps. Pour la dose susmentionnée elle pouvait se

(1) La dose physiologique de la cocaïne pour injection endoveineuse serait de 2 mmgr. par Kg. Une dose de 20 mmgr. par Kg. serait mortelle (A. DASTRE, *Dictionnaire de Physiologie*, IV, I-38).

prolonger même au delà d'une heure. Elle diminuait ensuite peu à peu et finissait par disparaître entièrement, ou presque (1).

Pour documenter ces affirmations, je vais brièvement décrire une des nombreuses expériences où cette action de la cocaïne — qui, à mon escient, n'a pas encore été étudiée et que quelques uns nient — ressort avec évidence (2).

- Exp. 7-1-1929 (VII). — Chien ♂, Kg. 9, en parfait état. T° r. 38°5-39°.
Heures 15,9. — Il n'est pas narcotisé. Pression: maximum 166, minimum 136 mm. Hg. dans l'artère fémurale.
- » 15,14'. — Ce n'est qu'en portant la distance des bobines à 12 cm. que l'on a une action chronotrope négative plutôt marquée, avec arrêt de 20'' (stimulation du vague droit intègre).
 - » 15,20'. — On introduit fort lentement dans le bout cardiaque de la veine jugulaire gauche 10 cc. d'une sol. 1% de chlorhydrate de cocaïne, soit un peu plus d'1 cgr. par Kg. Sans m'arrêter à décrire d'autres phénomènes produits par cet alcaloïde introduit par cette voie — me réservant de le faire le plus tôt possible — je dirai que 7 minutes après, c'est à dire à 15,27. — La stimulation de ce même vague, avec les bobines à la même distance, ne donne pas du tout une action chronotrope négative. Cette action ne se manifeste pas même si l'on approche les bobines à 8 cm., ni plus tard (15,31') les portant à 5 cm. (stimulation que l'on ne supporte pas sur la langue).
 - » 15,40' - 50' - 55'. — On a toujours, pour la distance ci-dessus (5 cm), défaut d'action inhibitoire. Je remarque en passant que ces stimulations qui ne manifestent aucune action cardio-inhibitoire, produisent pourtant, par action centripète, des modifications respiratoires et surtout vaso-motrices, dont j'aurai encore occasion de parler.
 - » 16,18'. — Une heure a passé depuis l'injection de cocaïne. On excite de nouveau le vague, par le stimulus habituel. Cette fois-ci l'effet chronotrope négatif se produit. Il n'y a pas de véritable arrêt, mais rien que des diastoles plus accentuées, qui rendent les pulsations plus amples et

(1) Je parle d'une action paralysante sur le système cardio-inhibitoire. Je ne touche pas à la question s'il ne s'agit pas — ainsi que le prétendent quelques uns pour l'atropine — d'une suspension de la sensibilité du cœur à l'action vagale par l'œuvre de substances spéciales.

(2) A la suite d'introduction endoveineuse de cocaïne l'action du vague sur le cœur serait conservée et même augmentée (LABORDE). Suivant d'autres, elle aurait une courte phase de diminution (U. MOSSO). Suivant d'autres encore il y aurait paralysie complète (ANREP et DURDUFI). « Ces assertions diverses peuvent se concilier en admettant que les uns ont observé la phase d'excitation correspondant au début et aux petites doses, les autres la phase de paralysie, correspondant à la fin ou aux fortes doses » (A DASTRE, Dictionnaire de Physiologie, IV, 1-38).

plus rares. Nous sommes loin encore de l'intensité de l'action cardio-inhibitoire que l'on avait par une stimulation plus légère appliquée avant la cocaïne.

Heures 16,25' - 33' - 40' - 52'. — La stimulation se répète toujours avec la même intensité.

» 17,5' - 17. — L'effet chronotropique négatif augmente peu à peu, mais on ne remarque pas un vrai arrêt diastolique.

» 17,32'. — On a un vrai arrêt de 8".

» 17,45'. — Cette fois-ci l'arrêt atteint la durée de 21" avec abaissement de la pression à 66 mm. Hg. Mais cette fois encore l'action inhibitoire vagale est moindre qu'à 15 h. 14', c'est à dire avant la cocaïne.

Il est sûr que la cocaïne exerce son effet paralysant même sur les structures intra-cardiaques, puisque toutes les fois que j'ai lié ou excisé les nerfs vagues, de façon à pouvoir faire agir le stimulus seulement sur le moignon centrifuge, j'ai toujours eu les mêmes résultats.

On peut de même affirmer que, si la dose de cocaïne introduite est relativement petite, on a une diminution de l'action cardio-inhibitoire, mais non la disparition complète. Chez un chien, p. ex., une infusion quelque peu moindre de cocaïne réduisit remarquablement, sans l'abolir, l'action chronotropique négative. En ce chien (Exp. 8 II - 1929, VII), qui pesait 8 Kg., et qui reçut egr. 0,625 de cocaïne par Kg., on eut à vérifier qu'une stimulation vagale, exécutée après l'infusion du poison, ne fit que diminuer la fréquence du cœur de 150 à 126 en 60", bien qu'elle fût plus forte que celle qui, avant l'action de la cocaïne, avait provoqué un court arrêt du cœur. Ce résultat prouve que, en ces expériences où la cocaïne, introduite par voie endoveineuse, n'a pas produit la paralysie vagotonique, la cause en était que l'expérimentateur avait introduit une dose trop petite de cet alcaloïde.

J'ai eu les mêmes effets sur des chiens où j'avais déterminé une bonne narcose, en introduisant dans une veine 10 cc. par Kg. d'une sol. à 8% de chloralose.

Je veux aussi mentionner que, dans un nombre non négligeable d'expériences, surtout lorsque la cocaïne était lentement introduite en circulation en solution plus diluée, des phénomènes plus ou moins transitoires eurent à se vérifier, phénomènes qui étaient à peu près identiques à ceux d'une véritable cardio-inhibition vagale.

En voici deux exemples. Dans le premier il s'agissait du chien de l'exp. 8-11, dont j'ai parlé tout à l'heure. Pendant la lente infusion de

la cocaïne on eut tout d'abord une légère augmentation de pression sans variation de fréquence. Aussitôt après l'injection, sept grandes pulsations (hauteur 33-40 mm.) se produisirent en 28'', avec diastole assez forte pour que la pression descendit de 160 à 60 mm. de Hg. Entre l'une et l'autre de ces grandes pulsations l'on a quelques pulsations fort petites (3-4 mm.), durant lesquelles la pression monte presque au point de départ.

Le second exemple est celui d'un chien (9 Kg., Exp. 29-III-1929) qui reçoit en deux fois 14 cgr. de cocaïne, soit cgr. 1,5 par Kg. (un peu plus que la dose habituelle), Après la 2^{ème} injection, la pression tombe tout de suite de 186, où elle était arrivée, à 50 mm. environ. On a ensuite une série de pulsations très amples (25-30 mm.) entre lesquelles parfois s'en produisent 3-5 fort petites. Tout à coup les pulsations deviennent très fréquentes, comme elles étaient avant la cocaïne, et la pression monte à 120 mm. et continue à augmenter pour se stabiliser, après 2' environ, à 160 mm. Hg.

Il est évident qu'en ces cas une réaction chronotropique négative et passagère s'est produite au moment où la cocaïne allait atteindre le plus haut degré de son action, soit l'action paralysante. Cette réaction a précédé l'action paralysante finale, ainsi qu'il arrive souvent qu'un phénomène d'arrêt soit précédé d'une courte phase d'excitation.

La fig. 1, tirée du chimogramme de l'exp. 8-11, nous montre d'une façon évidente cette action vagale de la cocaïne. Il est évident que cette action commence au moment où l'infusion va finir. Cette inhibition représente, à mon sens, le premier stade de l'action de l'alcaloïde. Il est suivi par le stade définitif, qui est une parésie ou une paralysie, suivant la dose, de la réactivité de l'animal.

* * *

Dans quelques expériences, celles surtout où l'infusion de la cocaïne a permis une plus grande survie de l'animal, j'ai pu répéter plusieurs fois les stimulations du nerf vague, en périodes toujours plus éloignées de celles où la paralysie du système cardio-inhibitoire avait commencé à présenter des phénomènes d'atténuation, de façon que le courant faradique pouvait exercer son action caractéristique.

En ces cas j'ai remarqué — parfois d'une façon très nette, parfois un peu moins — que l'action chronotropique négative, après un

laps de temps beaucoup
nairement dans les anim



Fig. 1. Dans cette fig. la
par ses traits verticaux
temps (2'').

et que la fréquence du
le commencement de la
inhibitoire de la stimula

laps de temps beaucoup plus court, vis-à-vis de ce qui se passe ordinairement dans les animaux non cocaïnés, cessait complètement

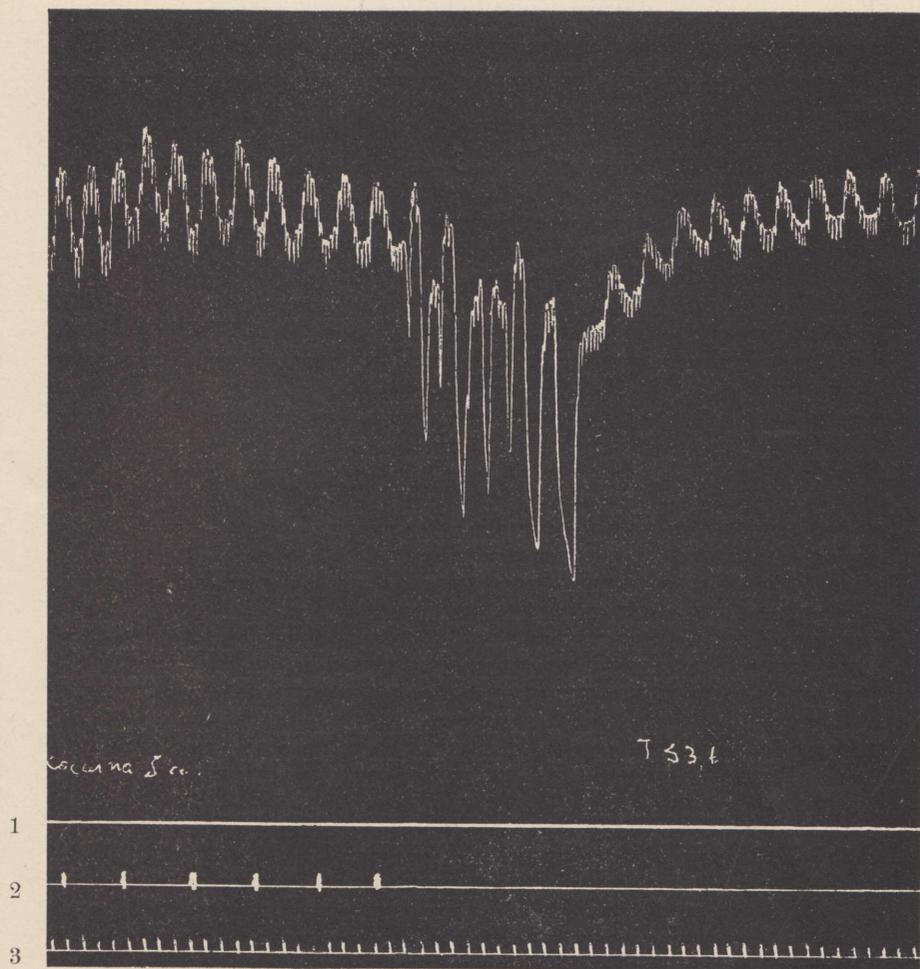


Fig. 1. Dans cette fig. la ligne 1 représente l'abscisse. La ligne 2 indique, par ses traits verticaux, l'infusion de la sol. de cocaïne. La 3 marque le temps (2'').

et que la fréquence du cœur retournait au point qu'elle était avant le commencement de la stimulation. Evidemment l'action cardio-inhibitoire de la stimulation vagale avait cessé. En effet une contre-

preuve la présentait le fait que, si l'on ouvrait le circuit du courant stimulateur, on n'avait plus la moindre modification chronotrope, on n'avait pas la moindre augmentation de la pression artérielle: phénomènes qui auraient dû se produire si l'action cardio-inhibitoire n'avait pas été précédemment épuisée (1).

Je crois opportun d'exposer, là-dessus aussi, quelques expériences.

Exp. 27 - III - 1929 (VII). — Chien ♂. Kg. 6, 5, en bon état. T° er. 39°00. Heures 15,2 - 3. — Infusion dans la veine jugulaire gauche de 60 cc. de solution de chloralose. Les nerfs vagues sont isolées.

On écrit la pression de l'artère fémurale gauche.

- » 15,35' - 43'. — On excite plusieurs fois le vague gauche encore intègre. On trouve que ce n'est que lorsque la distance des bobines est à 14 cm. que l'on a une évidente action chronotrope négative avec arrêt net et fort du cœur et successive reprise, suivie d'un nouvel arrêt complet et d'une autre reprise.
- » 15,47' - 49' — On lie fortement les deux vagues, de façon à écarter toute action du centre bulbaire sur le cœur.
- » 16,3'. — On introduit 5 cc. de sol 1% de chlorhydrate cocaïne dans la jugulaire, soit cgr. 0,77 par Kg.
- » 16,8' - 9'. — Une stimulation du bout cardiaque du vague gauche, pareille à la précédente, est tout à fait inefficace.

En approchant les bobines à 10 cm, on n'a pas non plus le moindre signe d'action cardio-inhibitoire.

- » 16,41'. — A ce moment c'est à dire 38' après l'introduction de la cocaïne, une stimulation correspondante à la précédente agit, en produisant un effet chronotrope négatif non négligeable. *L'action cardio-inhibitoire vagale reprend.*
- » 16,51'. — La même stimulation produit un effet encore plus évident, sans atteindre pourtant celui que, par une stimulation pareille, l'on avait eu avant la cocaïne.
- » 17,17. — Ayant approché les bobines jusqu'à 5 cm, on a une action fort marquée avec arrêt cardiaque de 20" environ.
- » 17,45' - 51'. — La même stimulation, prolongée pendant 6', produit également un effet cardio-inhibitoire bien fort. La pression tombe de 154 à 58, par effet de pulsations fort rares et amples, durant 48". Puis les pulsations se font moins rares et moins amples: ce qui fait que la pression augmente quelque peu en un premier temps, un peu plus ensuite. Tout à coup les pulsations se font plus fréquentes et la pression monte à 162 mm. Après quelques secondes l'on a une légère chute diastolique et une série de pulsations rares et amples.

(1) Là-dessus il ne sera pas déplacé de chercher si l'atropine ou d'autres substances agissent de la même façon sur le système cardio-inhibitoire.

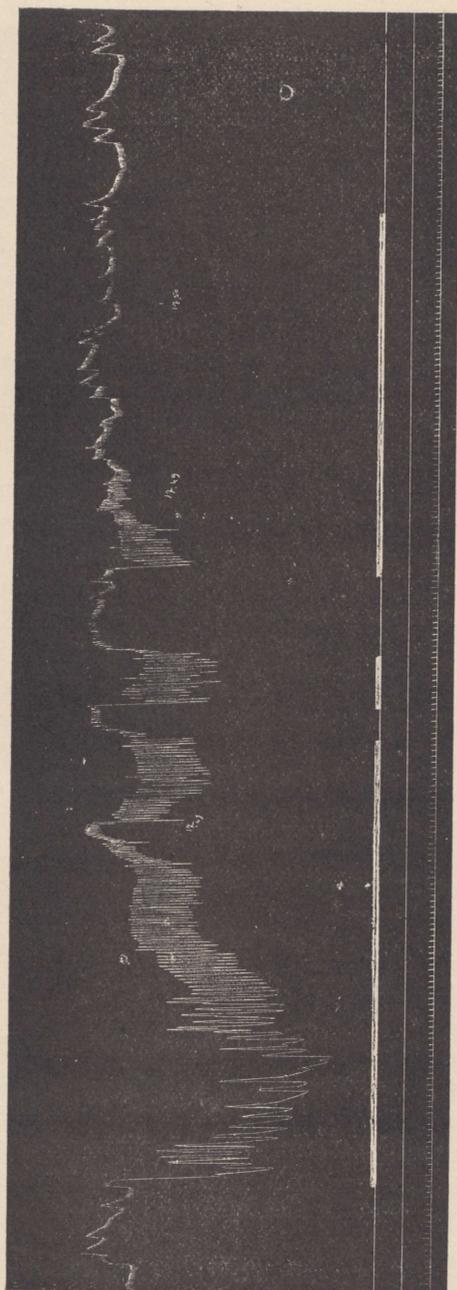


Fig. 2. Dans cette fig. la ligne 1 représente l'abscisse et marque aussi la durée de la stimulation. La 3 marque le temps (2^o).

1

3

A ce point, pouvoir en quel état se trouvait le système cardio-inhibitoire périphérique, j'interromps, pendant 10', la stimulation. Les pulsations se font aussitôt fréquentes, et la pression monte à 162 mm. Ce qui prouve que ce système est toujours actif. En effet dès que l'on a repris la stimulation, les pulsations redeviennent amples et rares, et la pression diminue quelque peu.

Après 20 autres secondes je suspends de nouveau la stimulation pendant un plus grand laps de temps, soit 30'', et j'obtiens le même effet qu'auparavant.

Heures 17,50'. — On en vient à avoir un nombre de pulsations identique à celui que l'on avait avant le stimulation, la même ampleur, et une pression artérielle également la même, comme si l'action cardio-inhibitoire du vague avait cessé ou que le stimulus avait été suspendu.

La stimulation ayant été vraiment interrompue, par l'interruption du courant, les pulsations (fréquence et ampleur) et la pression demeurent absolument les mêmes, comme si rien de nouveau n'était survenu.

La fig. 2 reproduit, quelque peu réduite, la graphique obtenue en écrivant la pression artérielle du chien cocaïnisé. L'inscription s'est faite pendant la stimulation, qui a durée 6', soit de 17,45' à 17,51'.

On remarque dans cette graphique l'irrégularité des oscillations respiratoires de la pression, lesquelles présentent une évidente tendance à la forme périodique. C'est un phénomène que j'ai assez souvent vérifié pendant l'action de la cocaïne introduite dans le système veineux vers le cœur et sur lequel je reviendrai probablement.

Les deux points les plus saillants de cette graphique sont: 1.^o celui où, tandis que la stimulation vagale continue, on voit nettement cesser toute action inhibitoire, et le cœur reprendre la fréquence et l'ampleur de pulsation d'auparavant et la pression monter au niveau d'avant la stimulation; 2.^o celui où l'on voit que, lorsque l'action stimulatrice est définitivement cessée, on n'a ni la moindre augmentation de fréquence, ni la moindre augmentation de pression: ce qui prouve que la stimulation avait cessé d'agir avant qu'on l'interrompît.

On ne saurait se passer de remarquer l'énorme différence entre les quelques minutes (moins de 5') qui ont été nécessaires, dans cette expérience, pour que l'action inhibitoire de la stimulation vagale eût à cesser, et les 3 heures durant lesquelles la stimulation avait gardé son action dans l'expérience que j'ai décrite en une note précédente (1).

(1) *Atti Soc. tosc. Sc. nat., Proc. verb. adunanza 14 maggio 1928.*

Dans celle-ci toute stimulation enlevée, la fréquence du cœur augmente aussitôt de 24 à 96 en 60'', et la pression bondit à 160 mm Hg.

Dans le chien cocaïnisé on a vu se produire, en quelques minutes, par effet de la stimulation vagale, un véritable épuisement du système cardio-inhibitoire, tandis que dans l'autre chien le système demeurait actif après plus de 3 heures de stimulation.

Voici une autre expérience où, après l'infusion de cocaïne, l'on a eu une paralysie cardio-inhibitrice, et, celle-ci diminuée, un épuisement de l'appareil cardio-inhibitoire, plus sensible encore que le précédent.

Exp. 22 - IV - 1929 (VII). — Chien ♂, Kg. 7,8; dernier repas le soir précédent.

T⁰ r. 39,00. On isole et on lie fortement les vagues.

Heures 15,5'. — 78 cc. de sol. de chloralose. L'effet se produit aussitôt, et l'animal demeure profondément endormi.

- » 15,33'. — La stimulation du bout cardiaque du vague gauche (distance des bobines 14 cm.) produit un effet remarquable, avec arrêt de 54''.
- » 15,51' - 16,4'. — Lente infusion de 40 cc. sol. 0,1% chlorhydrate de cocaïne, et successivement d'autres 30 cc. En tout 7 cgr., soit un peu moins d'1 cgr. par Kg.
- » 16,8'. — La stimulation du vague est tout à fait inefficace, même en augmentant — ce que l'on a fait peu après — l'intensité du courant faradique (10 cm.).
- » 16,36. — Depuis ce moment la stimulation du bout cardiaque de n'importe quel vague, commence à produire un léger effet chronotropique négatif qui, peu à peu, en répétant la stimulation, augmente.
- » 17,2' 30''. — Une stimulation assez forte (7 cm.) et prolongée du vague gauche (bout cardiaque) produit un effet inhibitoire de moyen degré, 90'' après le commencement de la stimulation jusqu'au moment où on l'interrompt, la fréquence devient telle qu'elle était auparavant. La stimulation interrompue, on n'a pas de changement. Dans cet essai l'action chronotropique négative du stimulus a complètement cessé après 90'' (épuisement complet de l'appareil cardio-inhibitoire périphérique).
- » 17,11'. — On répète la stimulation un peu plus forte (5 cm.) L'effet inhibitoire cesse plus tôt que dans l'essai précédent, soit après 50''.

Les résultats de ces expériences prouvent que, en certaines conditions, le système cardio-inhibitoire est épuisable d'une manière exceptionnelle: tandis que, dans les conditions habituelles expérimentales, la résistance à la fatigue en est grande.

Une des conditions qui amènent cet épuisement si prompt l'offre l'action de la cocaïne, introduite par voie endoveineuse. Je ne saurais dire si cette condition se vérifie lorsque la cocaïne est introduite

par une autre voie (sous-cutanée, gastrique, pulmonaire) ni si, introduite par ces voies, elle paralyse temporellement le système cardio-inhibitoire. La différence dans la façon de réagir du chien, suivant que la cocaïne entre dans l'organisme par voie endoveineuse ou par une autre voie, est si remarquable qu'il est permis de douter si les manifestations que l'on a dans le premier cas se vérifient aussi pour les autres.

Ce que l'on peut sans plus affirmer c'est — à mon sens — que la grande diminution de la résistance à la fatigue, qui se produit dans le système cardio-inhibitoire à la suite de l'action de la cocaïne introduite dans les veines, est un phénomène qui se rattache étroitement à celui de la paralysie temporelle de ce système. La cocaïne, en dose suffisante, mise en contact avec les structures terminales, intracardiaques, du système, en produit la paralysie, c'est à dire l'inexcitabilité⁽¹⁾. A mesure que la paralysie s'efface progressivement et lentement, et que l'excitabilité reprend, on aurait le phénomène — que j'ai décrit — d'un épuisement précoce, d'autant plus précoce que le rétablissement de l'excitabilité primitive est plus éloigné. La durée de la période où le système vagal garde sa résistance, soit son excitabilité, augmente probablement à mesure que l'action paralysante de la cocaïne s'efface et que, par conséquent, le système cardio-inhibitoire rentre dans ses conditions normales.

Si les deux phénomènes marchent de pair, ou bien s'il y a entre eux une différence chronologique, les expériences actuelles ne permettent pas de l'établir. Je n'ai pas encore pu prolonger mes expériences assez pour qu'elles suffisent à rétablir complètement l'excitabilité: par conséquent je ne saurais dire si ce rétablissement coïncide avec celui de l'autre propriété du système, ou le devance.

(1) Il est naturel de penser que dans l'organisme des substances d'origine endogène viennent à se produire, qui pourraient être douées de cette action sur le système cardio-inhibitoire.