

Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université d'Ankara
Chaire de Pharmacologie et de toxicologie
Prof. Dr. M. Şahin Akman

REACTIVATION DE L'UTERUS ISOLE DE COBAYE PAR L'INHIBITION ENZYMATIQUE

M. Şahin Akman*

Kemal Ozan**

I n t r o d u c t i o n

Les recherches pharmacodynamiques que nous poursuivons depuis cinq ans sur les organes isolés nous ont permis de constater que l'effet contracturant du chlorure de potassium sur les fibres striées et les fibres lisses s'accroît notablement lorsque l'on met l'organe isolé pendant quelques minutes au contact de faibles quantités d'inhibiteurs enzymatiques comme le cyanure de potassium, le dinitrophénol ou le fluorure de sodium (1, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9, 10, 11).

D'autre part, nous avons rapporté dans une précédente publication (11) que l'activité spontanée du muscle isolé du Ver de terre (*Lumbricus terrestris*) augmente, lorsqu'on ajoute une faible dose de cyanure de potassium au liquide de Ringer dans lequel l'organe se trouve plongé. Donc, il nous a paru nécessaire d'étudier les effets du cyanure de potassium sur d'autres tissus capables de se contracter spontanément tel que l'utérus isolé de Cobaye***.

Dans ce travail donc, nous présenterons les expériences que nous avons réalisées sur l'utérus isolé de Cobaye.

* Prof. Dr., Faculté de Médecine Vétérinaire, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie. Ankara - Turquie.

** Dr. Méd. Vét., Faculté de Médecine Vétérinaire, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie. Ankara - Turquie.

*** En nous indiquant la nécessité de cet étude Monsieur le Professeur Guillaume Valette qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Matériel et Méthode

Nous prélevons sur un Cobaye femelle, une corne utérine que nous plongeons immédiatement dans une cuve à organes isolés contenant 30 ml de liquide de Ringer-Locke à 37°, soumis à un barbotage d'air. Puis, nous mettons l'organe en relation avec un myographe isotonique et nous appliquons une tension de 3 grammes sur l'organe.

Nous avons effectué deux séries d'essais:

La première avec des cornes utérines prélevées sur des Cobayes femelles traités au stilbestrol (2,5 mg/kg par injection sous-cutanée) 24 heures avant de les sacrifier.

La seconde avec des cornes utérines prélevées sur des utérus gravides venant d'animaux non traités.

Nous avons utilisé comme liquide de survie le soluté de Ringer-Locke dont la composition est la suivante:

NaCl	9.0 g
KCl	0,42 g
CaCl ₂	0,06 g
NaHCO ₃	0,5 g
Glucose anhydre	0,5 g
Eau bidistillée q.s.p.	1 litre

Nous avons toujours préparé les réactifs avec de l'eau bidistillée, et nous les conservons éventuellement au réfrigérateur. Ces réactifs sont dilués à une concentration appropriée avant chaque expérience dans du Ringer-Locke. La concentration est exprimée par le rapport poids sur le volume du bain (en g. par ml.).

Résultats

1 - Effet des cyanures sur la contractilité de l'utérus isolé:

Des cornes utérines prélevées sur des cobayes traités au stilbestrol extériorisent des contractions assez rythmiques. Mais cette activité mécanique de l'organe s'épuise au bout d'une demi heure.

Sous l'effet de faibles doses de cyanure, l'amplitude et la fréquence des contractions spontanées des cornes utérines isolées augmentent; et l'épuisement de l'organe n'intervient pas, c'est-à-dire que l'organe ne se fatigue pas (Fig.: 1 et 2).

Des expériences répétées (15 expériences) nous ont montré que l'effet potentialisateur des cyanures était de l'ordre de 10^{-10} à $2 \cdot 10^{-6}$ (Fig.: 3). Sous l'effet de $2 \cdot 10^{-8}$ de cyanure de potassium l'amplitude des contractions augmente de 60 %. L'effet potentialisateur des cyanures est toujours réversible l'organe étant lavé dans le Ringer-Locke pur.

Or, de fortes doses de cyanure inhibent l'activité de l'organe (Fig.: 4). L'effet inhibiteur des cyanures est réversible comme l'effet potentialisateur.

2 - *Effet des cyanures sur les contractions spontanées stimulées par le chlorure de potassium :*

1 mg de chlorure de potassium provoque des contractions spontanées sur une corne utérine prélevée sur des animaux traités au stilbestrol. Ainsi, nous avons constaté que le cyanure de potassium renforce cette activité mécanique de l'organe stimulé par le chlorure de potassium (fig.: 5), et sous l'action de $1 \cdot 10^{-5}$ de cyanure de potassium, nous assistons à une augmentation de 80 % de l'amplitude des contractions spontanées (fig.: 3).

3 - *Effet des cyanures sur l'utérus gravide de Cobaye :*

L'utérus gravide isolé, plongé dans le bain de Krebs pur* présente des contractions spontanées (fig.: 6/a). L'amplitude et la fréquence de ces contractions augmentent dans le Krebs additionné de $2 \cdot 10^{-6}$ de cyanure de potassium (fig.: 6/b). Les ions Ca^{2+} ont une action antagoniste sur cet effet potentialisateur des cyanures. Car, si on ajoute un mg de chlorure de calcium dans le bain, les contractions diminuent (fig.: 6/b et c).

4 - *Effet des cyanures sur les contractions spontanées de l'utérus gravide isolé stimulé par le chlorure de potassium :*

L'utérus gravide stimulé par un mg de chlorure de potassium commence à se contracter spontanément (fig. 6/a) et $2 \cdot 10^{-5}$ de cyanure de potassium potentialise cette activité spontanée de l'organe (fig.: 7/b).

* La solution de Krebs utilisée contient, en g par litre: NaCl 6,92; KCl 0,354; CaCl₂ 0,282; KH₂PO₄ 0,162; MgSO₄ 0,294; NaHCO₃ 2,10.

Discussion et Conclusion

La fibre musculaire a besoin d'énergie non seulement pour se contracter mais aussi pour maintenir son gradient de concentration ionique qui est essentiel pour une excitabilité normale. Car, si l'on inhibe certaines phases du métabolisme énergétique des cellules, on assiste à une modification de la composition ionique du milieu intérieur qui se rapproche de plus en plus de celle du milieu extérieur, en ce qui concerne en particulier les taux en sodium et potassium. Par exemple, les cyanures qui inhibent les processus de respiration, inhibent l'efflux de sodium et l'influx de potassium dans le muscle strié de Grenouille ou dans les muscles de mammifères (2, 3).

Nous avons donc recherché, dans ce travail, si l'action d'une substance capable d'entraver les processus métaboliques des cellules musculaires n'a pas pour conséquence de modifier in vitro les contractions spontanées de l'utérus isolé de Cobaye. Ainsi, nous avons observé que l'activité mécanique et rythmique de l'utérus isolé de Cobaye augmente sous l'action d'une faible dose de cyanure de potassium.

Résumé

Nous avons étudié l'effet du cyanure de potassium sur les contractions spontanées de l'utérus isolé de Cobaye traité ou non au stilbestrol. De faibles doses de cyanure de potassium augmentent l'amplitude et la fréquence des contractions spontanées, tandis que de fortes doses les inhibent.

Özet

Anzım İnibisyonu ile, İzole Kobay Uterusunun Aktive Edilmesi

Çalışmamızda, kobay uterusu üzerinde, in-vitro olarak, potasyum syanürün tesirini inceledik.

1 - Potasyum syanürün zayıf dozları, stilbestrol ile sağıtılmış kobaylardan çıkarılan uterusların ritmik kasılmalarını arttırmakta, kuvvetli dozları ise durdurmaktadır.

2 - Potasyum syanürün bu tesiri aynı şekilde, potasyum klorür ile kışkırtılmış uterus kasılmaları üzerinde de görülmektedir.

3 - Keza, herhangi bir ilâçla sağıtılmamış gebe kobaylardan çıkarılan uterusların kasılmaları da potasyum syanür tesiri altında artmakta ve ancak ortama kalsiyom klorür ilâve etmek suretile, potasyum syanürün bu tesiri ortadan kalkmaktadır.

4 - Gözlenen biyolojik olayın izahı, daha önceki neşriyatlarımız da (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) yaptığımız tefsir ve mütalâa çerçevesinde mümkün görülmektedir.

Bibliographie

- 1 - **Akman, M. Ş., Ozan, K.** (1966): *Syanürlerin kasları potasyum iyonlarının tesirine sansibilize etmelerinden elde edilen neticelerin statistik etüdü.* Vet. Fak. Dergisi, 13, 419-425.
- 2 - **Conway, E. J.** (1957): *Nature and significiance of concentration relations of K and Na ions in skeletal muscle.* Physiol. Rev. 37, 84.
- 3 - **McLennan, H.** (1956): *Physical and chemical factors affecting potassium movements in mammalian muscle.* Biochem. Biophys. Acta, 22, 30.
- 4 - **Ozan, K.** (1964): *L'action des inhibitions enzymatique sur la sensibilité de l'iléon de Cobaye a l'histamine.* C.R.Acad.Sc. Paris, 259, 2312-2314.
- 5 - **Ozan, K.** (1965): *Etude des effets de divers inhibiteurs du métabolisme cellulaire sur l'action d'agents pharmacologiques contracturant la fibre musculaire lisse et striée.* Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris.
- 6 - **Ozan, K.** (1966): *Potentialisation de l'action de la sérotonine par inhibition de la respiration cellulaire.* Vet. Fak. Dergisi, 13, 217-221.
- 7 - **Valette, G., Ozan, K.** (1964): *Effet des cyanures sur le rectus abdominis de Grenouille* C.R. Acad. Sc. Paris, 258, 1648-1650.
- 8 - **Valette, G., Ozan, K.** (1964): *Effet du fluorure de sodium sur le rectus abdominis de la Grenouille.* C. R. Acad. Sc. Paris, 258, 4382-4383.
- 9 - **Valette, G., Ozan, K.** (1964): *Action of enzymatic inhibitors on muscle fibre sensitivity to potassium ion.* Nature, Lond. 204, 586-587.
- 10 - **Valette, G., Ozan, K.** (1964): *Action des inhibition enzymatique sur la sensibilité a l'ion potassium de la fibre musculaire lisse ou-striée.* Association des physiologistes, 32^e Réunion, Clermont-Ferrand.
- 11 - **Valette, G., Ozan, K.** (1966): *Action du cyanure de potassium sur la sensibilité de la musculature du ver de terre a l'ion potassium.* J. Physiol. Paris, 58, 630.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 27.9.1967 günü gelmiştir.

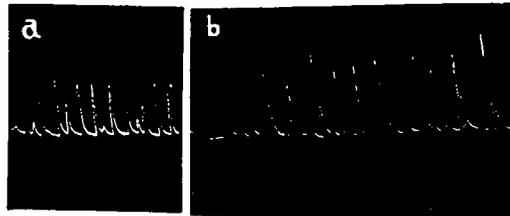


Fig.: 1 . La contractilité spontanée de l'utérus isolé de Cobaye en a : dans le Ringer-Lock pur; en b: dans le Ringer-Lock additionné de $1 \cdot 10^{-9}$ de Cyanure de potassium.

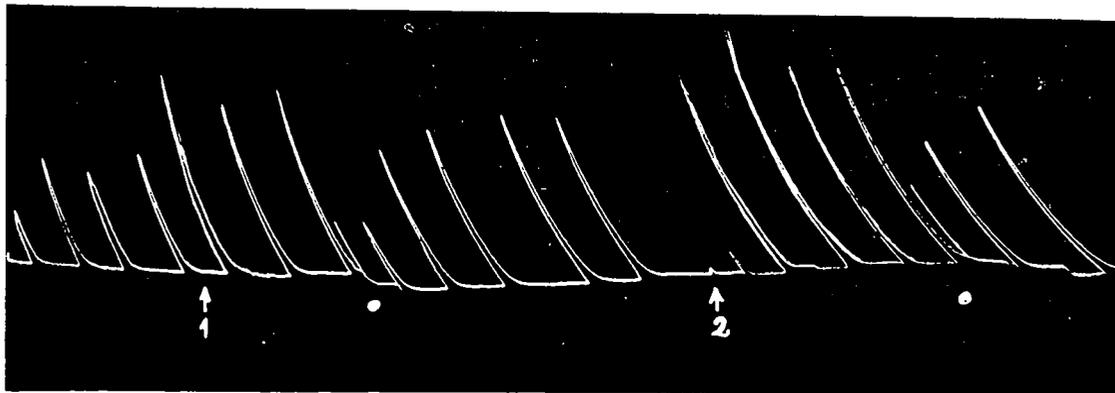


Fig.: 2. Action du Cyanure de potassium sur les contractions spontanées de l'utérus isolé de Cobaye. Action du Cyanure de potassium: en 1, à la concentration de $1 \cdot 10^{-8}$ en 2, à la concentration de $2 \cdot 10^{-8}$ pendant cinq minutes. Les points indiquent le renouvellement du liquide du bain.

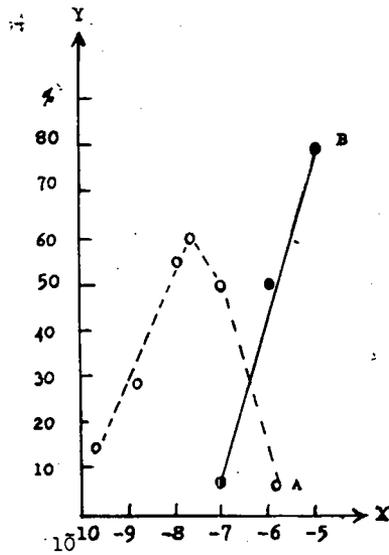


Fig.: 3. Effets du cyanure de potassium sur la contractilité de l'utérus isolé de Cobaye. Ligne A: Contractions spontanées. Ligne B: Contractions spontanées stimulées par 1 mg de chlorure de potassium. En abscisses (X): concentrations du cyanure de potassium en gramme. En ordonnées (Y): accroissement de l'amplitude des contractions (en pourcentage) par rapport aux contractions initiales.

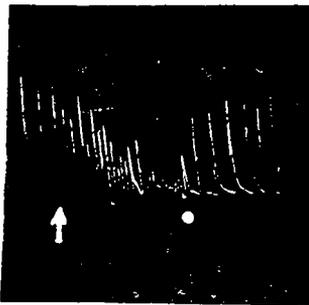


Fig.: 4. Utérus isolé de Cobaye. A la petite flèche: Action de $2 \cdot 10^{-5}$ de cyanure de potassium. Au point blanc: Renouvellement du liquide du bain.

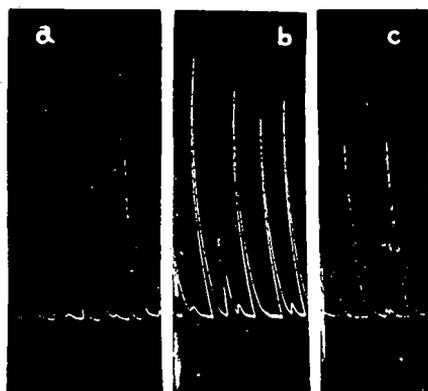


Fig.: 5. Effet du cyanure de potassium sur les contractions spontanées de l'utérus isolé de Cobaye stimulé par le Chlorure de potassium. a et c: contractions spontanées de l'organe qui est plongé dans le Ringer-Lock additionné d'un mg de Chlorure de potassium. b: activité du même organe dans le Ringer-Lock additionné d'un mg de Chlorure de potassium et de $1 \cdot 10^{-6}$ de cyanure de potassium.

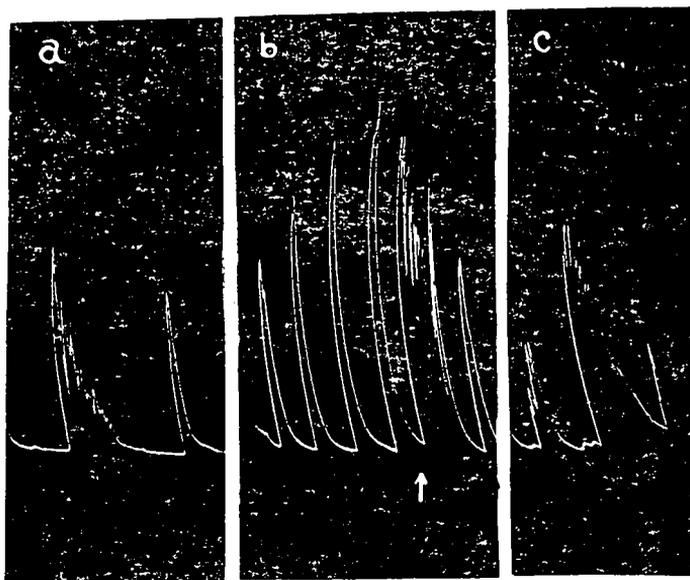


Fig.: 6. Effet du cyanure de potassium sur l'utérus gravide de Cobaye. a: l'activité mécanique de l'organe dans le Krebs pur. b: la même activité de l'organe après l'addition de $2 \cdot 10^{-6}$ de cyanure de potassium dans le bain. à la petite flèche: inhibition de l'effet du cyanure de potassium par un mg de chlorure de calcium. c: addition d'une deuxième dose de chlorure de calcium d'un mg dans le bain.

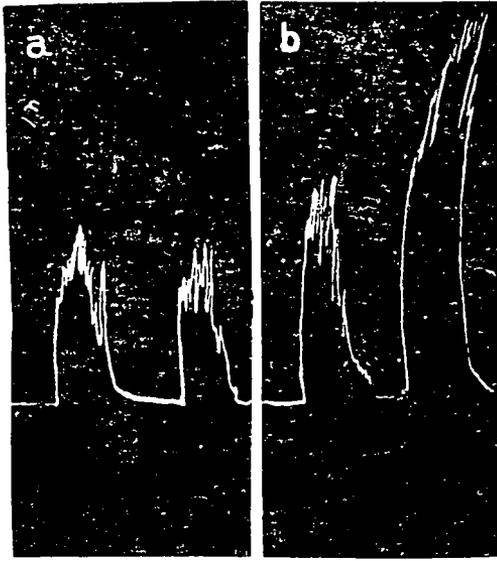


Fig.: 7. Effet du cyanure de potassium sur des contractions spontanées de l'utérus gravide de Cobaye stimulé par 1 mg de chlorure de potassium. a: l'activité de l'organe dans le Krebs additionné d'un mg de chlorure de potassium. b: la même activité de l'organe dans le Krebs contenant un mg de chlorure de potassium et $2 \cdot 10^{-5}$ de cyanure de potassium.