

**ETUDE DES EFFETS DE DIVERS INHIBITEURS DU  
METABOLISME CELLULAIRE SUR L'ACTION D'AGENTS  
PHARMACOLOGIQUES CONTRACTURANT LA  
FIBRE MUSCULAIRE LISSE ET STRIEE\***

**Kemal Ozan\*\***

Les travaux effectués depuis ces derniers années sur les cellules et les tissus de diverses provenances, aussi bien végétales qu'animales, ont abouti à cette conclusion que les échanges ioniques et en particulier, les transferts de sodium et de potassium, sont liés au métabolisme aérobie de l'élément vivant considéré.

En ce qui concerne les fibres musculaires ou nerveuses les recherches récentes faites à l'aide d'isotopes radio-actifs par Carey et Conway<sup>1</sup>, Conway<sup>2</sup> ont montré que ces fibres expulsent les ions  $\text{Na}^+$  et absorbent les ions  $\text{K}^+$  lorsqu'elles sont plongées dans une solution physiologique. Dans ces conditions, si on fait agir sur l'organe, des poisons qui inhibent un ou plusieurs processus métaboliques il est possible de réduire ou de supprimer l'échange de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  ou autrement on dit le transport actif d'ions au travers de la membrane cellulaire.

D'autre part nous savons aussi que l'effet de l'excitation, le spike s'accompagne d'un influx de sodium et d'un efflux de potassium, ces ions se déplaçant dans le sens de leur gradient de concentration; c'est-à-dire suivant un transport passif. Dès l'arrêt de la stimulation c'est-à-dire pendant la phase de récupération se produisent des déplacements de sodium et de potassium dans le sens inverse. Ainsi le métabolisme cellulaire rétablit l'équilibre ionique de repos en expulsant les ions  $\text{Na}^+$  hors de la cellule (la figure 1 représente le schéma de ce mécanisme).

\* Résumé de la thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris pour obtenir le titre de Docteur de l'Université (mention Pharmacodynamie) par Kemal Ozan.

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

HODGKIN et KATZ<sup>3</sup> interprètent le mécanisme d'action des sensibilisateurs au potassium par le ralentissement de la phase de récupération et par conséquent l'expulsion des ions  $\text{Na}^+$ . D'après HODGKIN et KEYNES<sup>4</sup> les inhibiteurs métaboliques exercent leurs effets sur cette phase. Et c'est la raison pour laquelle nous avons été amenés à étudier au cours de notre travail les effets de divers inhibiteurs du métabolisme intermédiaire sur les effets contracturants exercés sur la fibre musculaire lisse ou striée par des agents pharmacologiques tels que: les sels de potassium, l'histamine, l'acétylcholine, la sérotonine, l'adrénaline etc... Nous avons utilisé comme substances anti-enzymatiques: le cyanure de potassium, le malonate de sodium, l'iodoacétate de sodium, le fluorure de sodium, le 2,4-dinitrophenol, l'azature de sodium. Le travail a été réalisé à l'aide de la technique des organes isolés.

Nous avons utilisé les organes ci-dessous:

- l'Iléon isolé de Cobaye à l'égard de l'histamine
- l'Iléon isolé de Cobaye à l'égard du Chlorure de potassium
- le Colon de Rat à l'égard de la Sérotonine
- le Duodénum de Rat à l'égard de l'Acétylcholine
- la Vésicule séminale de Rat à l'égard de l'Adrénaline
- le Rectus Abdominis de Grenouille à l'égard du Chlorure de potassium

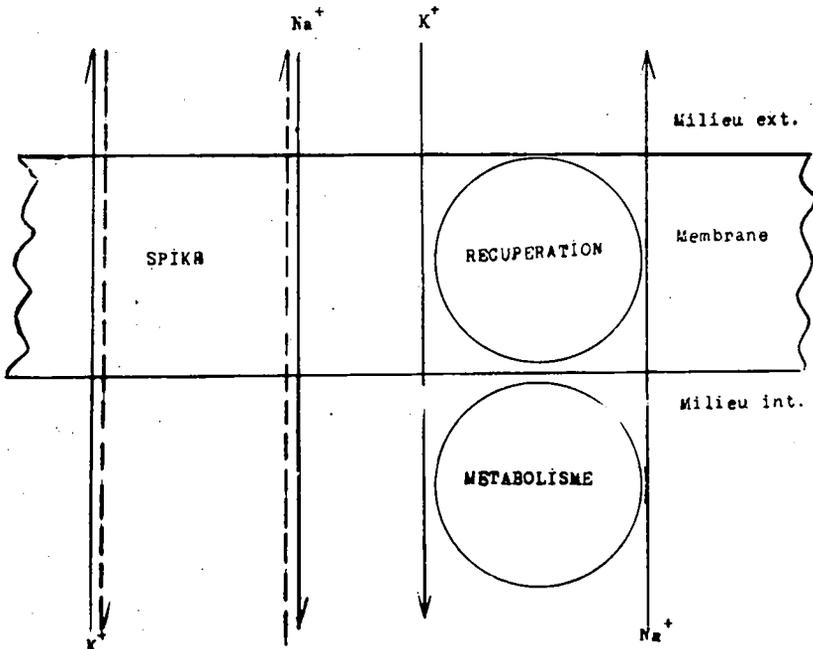


Figure 1 Mécanisme du Spike et de la récupération (HODOKIN et KEYNES, 1955)

- l'Intestin de Lapin à l'égard des contractions spontanées
- le Diaphragme de Rat à l'égard de la stimulation électrique.

Après la courte introduction que nous venons de faire, on peut résumer ainsi nos résultats personnels:

1) Le present travail<sup>6</sup> a eu pour objet d'étudier l'action des inhibiteurs du métabolisme intermédiaire sur les effets contracturants exercés sur la fibre musculaire lisse ou striée par des agents pharmacologiques tels que les sels de potassium ou l'histamine etc...

2) Les résultats obtenus nous ont montré que l'effet contracturant du chlorure de potassium sur le Rectus Abdominis isolé de Grenouille s'accroît notablement lorsque de très faibles doses d'inhibiteurs enzymatiques sont laissées en contact avec l'organe,<sup>7, 8</sup> (FIG. 2).

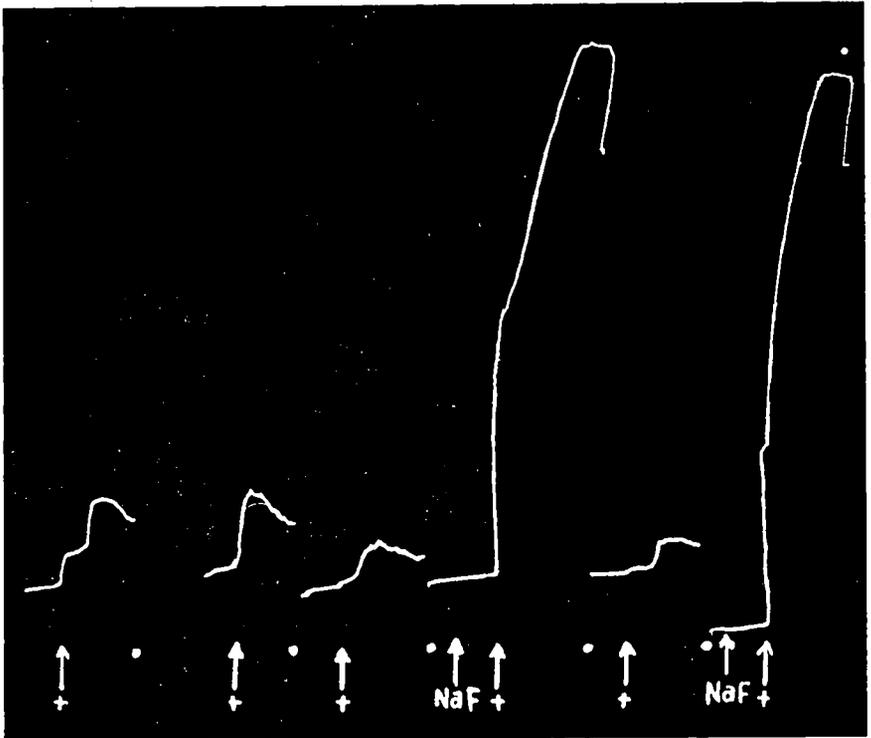


Fig. 2. Effet du fluorure de sodium sur l'action contracturante exercée par le chlorure de potassium sur le Rectus Abdominis isolé de Grenouille. Volume du bain: 10 ml. Myographe isotonique. Contractions amplifiées 40 fois. Aux flèches marquées d'une croix: action du chlorure de potassium à la concentration  $10^{-3}$  (13,5 mM). Dose finale du fluorure de sodium: 4 mM. Les points indiquent le renouvellement du liquide du bain.

3) Des résultats analogues ont été obtenus à la suite d'expériences pratiquées sur le muscle lisse en utilisant l'iléon isolé de Cobaye, plus sensible aux effets de l'ion potassium que le Rectus Abdominis de Grenouille. Dans ces conditions les doses des inhibiteurs nécessaires pour obtenir une amplification des contraction sont beaucoup plus faibles que celles ont été nécessaires pour le muscle strié. Les effets du cyanure de potassium se montrent alors plus élevés que ceux du fluorure de sodium <sup>9,10</sup>.

4) Dans la troisième partie de notre travail, nous avons également montré que l'effet de l'histamine sur la fibre lisse de l'iléon de Cobaye s'accroît fortement comme l'effet du potassium en présence d'inhibiteurs enzymatiques <sup>5</sup> (FIG. 3).

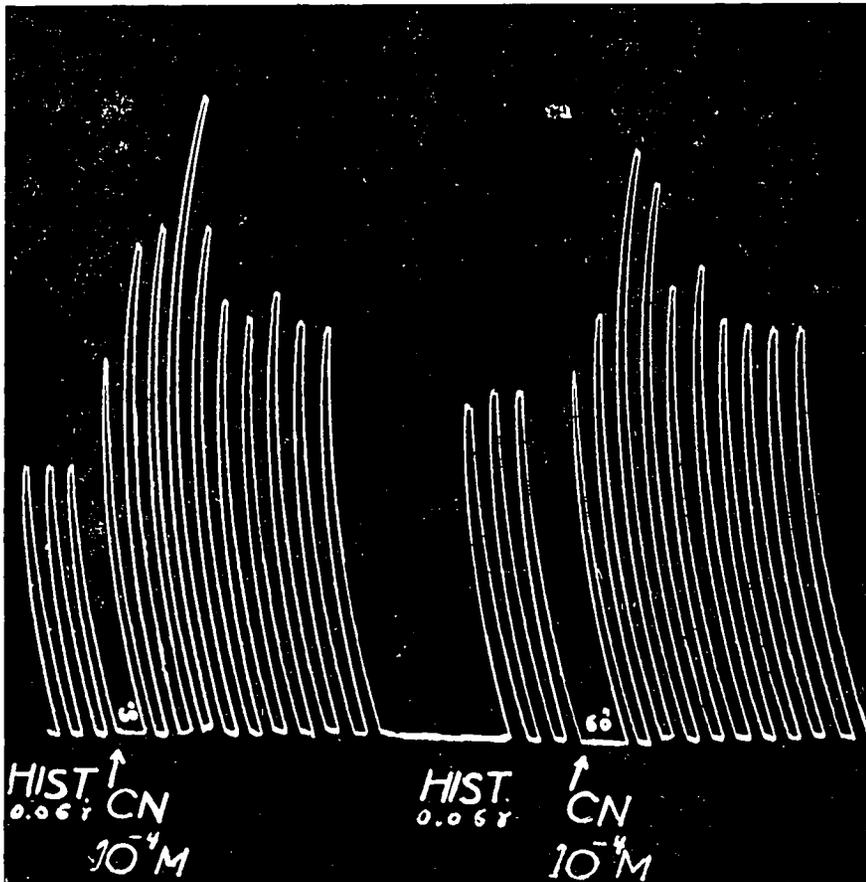


Fig. 3. Action de l'histamine (HIST.) (0,06  $\mu$ g) sur l'iléon isolé de Cobaye. Le cyanure de potassium a été introduit à la concentration à  $10^{-4}$  M pendant 30 s avant l'addition subséquente d'histamine.

5) L'intensité de l'effet sensibilisant des substances varie en fonction de la dose des agents contracturant pharmacologiques. Elle dépend aussi du temps pendant lequel l'organe est maintenu au contact de l'inhibiteur enzymatiques avant addition de l'agent contracturant.

6) Les courbes obtenus en fonction de la dose de chlorure de potassium sont à très peu de choses près parallèles; c'est-à dire que les inhibiteurs métaboliques ne semblent pas modifier qualitativement l'action des ions K.

7) Le calcium inhibe l'effet potentialisateur des inhibiteurs métaboliques; au contraire l'absence de  $Ca^{++}$  accroit cette propriété (sauf dans le cas du fluorure de sodium). Les inhibiteurs métaboliques sont donc comme la Vétratine, un indicateur des modifications de la balance ionique  $K^+/Ca^{++}$ .

8) Dans les conditions de nos expériences, l'effet sensibilisant des inhibiteurs enzymatiques se montre réversible. Le lavage de la préparation au moyen de liquide de Ringer ou de Tyrode fait disparaître cet effet en 15 à 30 mn environ.

9) Le cyanure de potassium, le malonate de sodium et le fluorure de sodium sont des sensibilisants puissants. L'effet du fluorure de sodium est plus marqué sur le Rectus Abdominis de Grenouille que sur l'iléon isolé de Cobaye. Ce fait peut être imputé sans doute à la teneur différente de ces muscles en ions Ca.

10) Nous avons réalisé toutes nos expériences en respectant strictement les précautions habituelles et les conditions physiologiques normales des organes isolés. Ainsi, les inhibiteurs métaboliques ont été ajoutés en très petite quantité (0,1 à 0,2 ml) au liquide du bain pour éviter toute modification du pH de ce dernier. Après l'action des inhibiteurs métaboliques le muscle a conservé sa réactivité initiale et nous avons constaté qu'il est possible de sensibiliser et de désensibiliser un muscle à plusieurs reprises (jusqu'à 3).

11) L'ensemble des résultats que nous avons obtenus est examiné à la lumière des travaux de Hodgkin et Keynes<sup>4</sup> concernant les effets des inhibiteurs enzymatiques sur les transport actifs des cations  $K^+$  et  $Na^+$ . L'explication des phénomènes observés nous paraît découler de ces conceptions; il nous semble possible d'admettre, en effet que c'est en entravant les phénomènes de repolarisation et la décontraction qui s'en suit que les inhibiteurs en question prolongent et accroissent les effets dépolarisants des agents contracturants pharmacologiques.

12) L'ensemble des résultats que nous avons obtenus nous permet de penser que l'emploi des inhibiteurs du métabolisme intermédiaire sera susceptible d'apporter des éclaircissements sur le mécanisme d'action de divers agents pharmacologiques. Nous avons vu en effet que des doses faibles de ces substances, loin de déterminer des effets toxiques, se montrent capables de sensibiliser les fibres musculaires à l'action de divers agents pharmacologiques. Nous pourrions dès lors espérer que de la comparaison des effets sensibilisant d'un même inhibiteur à l'égard de l'action de divers agents contracturant ressortiront des rapprochements concernant le mécanisme de ces actions. Et enfin, notons ici que nous n'avons pas voulu donner les résultats obtenus sur les autres organes isolés, leurs bases nous paraissant pour le moment encore insuffisamment établies.

*Le travail que nous venons de résumer a été réalisé au laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris sous direction de Monsieur le Doyen G. Valette qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux attachement.*

### Bibliographie

- 1 - **Carey M.J., Conway E.J.** (1956): *Net excretion of the Na ions from Na-rich muscle and its relation to the redox pump theory.* Biochemical Journal. 64, 41 P.
- 2 - **Conway E. J.** (1957): *Nature and significance of concentration relations of K and Na ions in skeletal muscle.* Physiological reviews, 37, 84.
- 3 - **Hodgkin A. L., Katz B.** (1949): *The effect of Na ions on the electrical activity of the giant axons of the squide.* J. of. Physiologie, 108,37.
- 4 - **Hodgkin A.L., KEYNES R.D.** (1955): *Active transport of cations in Giant Axon from Sepia and Loligo.* J. Physiol. (Lond). 128, 28-60.
- 5 - **Ozan K.** (1964): *Action des inhibiteurs enzymatiques (Cyanure de potassium, Fluorure de sodium et, 2,4 - Dinitrophénol) sur la sensibilité de l'iléon de Cobaye à l'histamine.* C.R. Acad. Sc. Paris, 259, 2312-2314.
- 6 - **Ozan K.** (1965): *Etude des effets de divers inhibiteurs du métabolisme cellulaire sur l'action d'agents pharmacologiques contracturant la fibre musculaire lisse et striés.* Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris.

- 7 - **Valette G., Ozan K.** (1964): *Action des inhibiteurs enzymatiques sur la sensibilité de la fibre musculaire à l'ion potassium. Effet des cyanures sur le rectus abdominis de Grenouille.* C. R. Acad. Sc. Paris, 258, 1648-1650.
- 8 - **Valette G., Ozan K.** (1964): *Action des inhibiteurs enzymatiques sur la sensibilité de la fibre musculaire à l'ion potassium. 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 des inhibition enzymatiques sur la sensibilité à l'ion potassium de la fibre musculaire lisse ou striée.* Association des physiologistes, 32<sup>e</sup> Réunion. Clermont-Ferrand.
- 10 - **Valette G., Ozan K.** (1964): *Action of enzymatic inhibitors (potassium cyanide and sodium fluoride) on muscle fibre sensitivity to potassium ion.* Nature, 204, 586-587.

Te manucrit a été reçu le 7. Mai. 1965