

SUR UN REMARQUABLE RÉFLEXE VASO-MOTEUR DANS LES CHIENS COCAÏNISÉS PAR VOIE ENDOVEINEUSE (*)

V. ADUCCO

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

(Avec 3 figg. d. l. t.)

L'introduction d'une substance par voie endoveineuse devrait — à mon sens — être bien plus utilisée qu'on ne l'a fait jusqu'à nos jours, comme méthode de recherche qui pourrait éventuellement amener à trouver et à établir quelle est la fonction de quelque structure profonde, fonction qu'il serait difficile de mettre en évidence par toute autre méthode.

En arrivant aux capillaires des différentes parties du corps, cette substance pourrait agir sur quelqu'une de ces dernières d'une façon prévalente, voire spécifique, élective, et demeurer inactive ou peu active sur d'autres. En ces structures, où la substance agit de préférence, elle en exaltera ou déprimera ou suspendra la fonction, quelle qu'elle soit, suivant qu'elle agira d'une ou d'une autre façon.

Ainsi qu'il est connu, ces effets pourront se révéler par une modification fonctionnelle, facile à se reconnaître, telle que la mydriase par atropine, le vomissement par apomorphine, l'augmentation de la pression artérielle par adrénaline, la paralysie des cellules des ganglions sympathiques par nicotine, etc.

On pourra aussi la démontrer par la stimulation du bout périphérique d'un nerf, ainsi qu'il arrive par le curare. Elle pourrait aussi être mise en relief en excitant le moignon centripète de n'importe quel nerf mixte dans le but d'en obtenir une réaction réflexe (respiratoire, vaso-motrice, cardiaque, sécrétoire, etc.) qui deviendrait le signe qu'une structure donnée nerveuse centrale, difficilement accessible aux moyens habituels de recherche expérimentale, a subi d'une façon particulière l'action de la substance employée.

On ne saurait se cacher que, dans une recherche faite d'après cette méthode, plusieurs résultats peuvent dépendre du hasard; mais l'idée n'est pas absurde que l'expérimentateur puisse saisir une occasion quelconque pour l'exploiter de la meilleure façon.

(*) *Atti Società Toscana Scienze Naturali, Memorie, XL.*

Il est évident, je crois, que les résultats de ces expériences, s'ils sont suffisamment constants, pourraient offrir des arguments pour affirmer l'existence de quelque fonction, surtout centrale, qui ne saurait se révéler autrement, et même pour en établir la nature.

Dans les expériences, désormais nombreuses, que je suis en train de faire sur les phénomènes que produit dans les chiens la cocaïne introduite par voie endoveineuse⁽¹⁾, j'ai vérifié que, au milieu de phénomènes inconstants, quelques uns se trouvent qui n'ont jamais fait défaut. C'est de l'un d'eux que je vais m'occuper ici.

Bien que ce phénomène me présente toutefois des points obscurs, surtout pour ce qui a rapport à sa genèse et à son interprétation, je me suis pourtant décidé à le faire connaître, dans l'espoir que d'autres soient engagés à poursuivre au-delà du point où je serai obligé de m'arrêter.

Dans une note précédente j'ai communiqué que, à la suite de l'injection endoveineuse des doses de cocaïne que j'emploie pour le chien (1 egr. par Kg.), on a une période assez longue pendant laquelle l'action cardio-inhibitoire du vague est paralysée, mais que peu à peu cette action se rétablit, pour reprendre, dans un espace de temps assez court (même moins d'une heure), un niveau assez élevé, tout en présentant, dans cette phase, une résistance à l'épuisement qui est de beaucoup inférieure à la résistance physiologique.

L'autre phénomène que j'ai observé et que je vais exposer a une durée bien plus longue. Il se vérifie, non seulement dans la phase où le système cardio-inhibitoire est paralysé, mais aussi dans la phase successive. Je n'ai pas pu jusqu'ici faire des expériences assez longues pour le voir complètement disparaître.

C'est une expérience dans laquelle la cocaïne était introduite dans la jugulaire d'un chien dont les nerfs vagues étaient intègres qui m'a fait entrevoir qu'à la suite de l'action de cet alcaloïde une remarquable modification de l'innervation vaso-motrice s'était produite.

Etant donné l'intérêt qu'elle présente, je vais la résumer ici.

Exp. 7-I-1929 (VII). — Chien ♂, Kg. 9, en bon état, à jeun depuis le jour précédent, t°. r. 38,5-39.

Heures 15,14'. — Dès que la distance entre les bobines est de 12 cm. l'on a, en

(1) Je m'occupais aussi de recherches sur d'autres substances, mais j'ai été contraint de les interrompre et je ne sais pas si et quand il me sera donné de les reprendre.

excitant le vague droit, un effet cardio-inhibitoire fort marqué, avec arrêt de 20'' et des moindres arrêts successifs. La pression, dans les reprises, ne dépasse pas la valeur de départ.

Heures 15,20'. — Lentement on introduit dans le bout cardiaque de la jugulaire gauche 10 cgr. d'une solution de chlorhydrate cocaïne à 1%. Vers la fin on a, pendant au moins une minute, des phénomènes de cardio-inhibition avec diastoles très espacées. Aussitôt après, la fréquence augmente de 19 à 26 en 10''. La pression se stabilise sur 190 mm. Hg.

» 15,27. — Pour une excitation comme la précédente on n'a pas de réaction du vague.

» 15,28'. — Si l'on approche les bobines à 8 cm., on n'a aucune réaction cardiaque, mais rien qu'une réaction vaso-motrice et respiratoire, qui fait monter la pression (maximum 218, minimum 196).

» 15,31'. — Un ultérieur rapprochement des bobines (5 cm.) produit une plus grande augmentation de pression (230-196).

» 15,40'. — 15,50'. — 15,55'. — 16. — Des stimulations comme les précédentes agissent à peu près de la même façon. Ce qui fait défaut c'est toujours une réaction cardio-inhibitoire.

» 16,18'. — Une heure s'est écoulée depuis l'infusion de la cocaïne. Une stimulation pareille aux précédentes (durée 45'') agit d'une façon caractéristique. Dans les premières 18'' elle produit une véritable action chronotrope négative, par laquelle la pression diastolique s'abaisse de 140 à 88 mm. et, tout de suite après, remonte à 140. La fréquence qui, avant la stimulation, était de 23 en 10'', devient la moitié environ. Depuis lors, c'est à dire depuis la 19^{ème} seconde, la pression diastolique s'élève jusqu'à 196, et la fréquence augmente légèrement (15). Le stimulus cessé, la fréquence passe à 18 en 10'' et la pression augmente au point d'atteindre 245 mm. de Hg., en dépassant de 100 et plus la pression initiale. Puis elle descend si lentement que ce n'est qu'après 7' qu'elle retourne à 140. La graphique et ce que je viens d'exposer montrent que la pression a commencé à s'élever durant l'action cardio-inhibitoire de la stimulation vagale. Quand celle-ci a cessé, elle a monté bien plus rapidement. Cela prouve clairement la présence, non seulement d'une action cardio-inhibitoire, mais aussi d'une action vaso-constrictrice. Celle-là a cessé aussitôt que la stimulation a fait défaut; tandis que l'autre a duré encore plusieurs secondes. La conséquence en a été que, durant la stimulation, la pression s'est trouvée sous l'action de forces antagonistes, dont l'une (énergie cardiaque) tendait à la diminuer, et l'autre (résistance périphérique) à l'augmenter. Et puisqu'elle a fini par augmenter, il est évident que l'action vaso-constrictrice était suffisamment forte pour prévaloir sur l'action cardio-inhibitoire. Lorsque le stimulus a cessé, l'action pressoire a trouvé le champ libre et la pression a atteint son maximum.

» 16,25'. — Une stimulation comme d'habitude, mais plus courte (17''), produit une action chronotrope négative qui dépasse la précédente, avec abaissement des pressions à 88. A la cessation du stimulus, la pression, qui avait déjà monté à 158, s'élève à 218.

» 16,40. — L'excitabilité du vague a augmenté. Une nouvelle stimulation agit sur la pression à peu près comme la précédente.

Heures 17,32'. — L'excitabilité du vague a toujours augmenté, mais la réaction vaso-motrice persiste toujours. En effet une nouvelle stimulation (36'') produit un véritable arrêt du cœur (9''), suivi de quelques pulsations amples

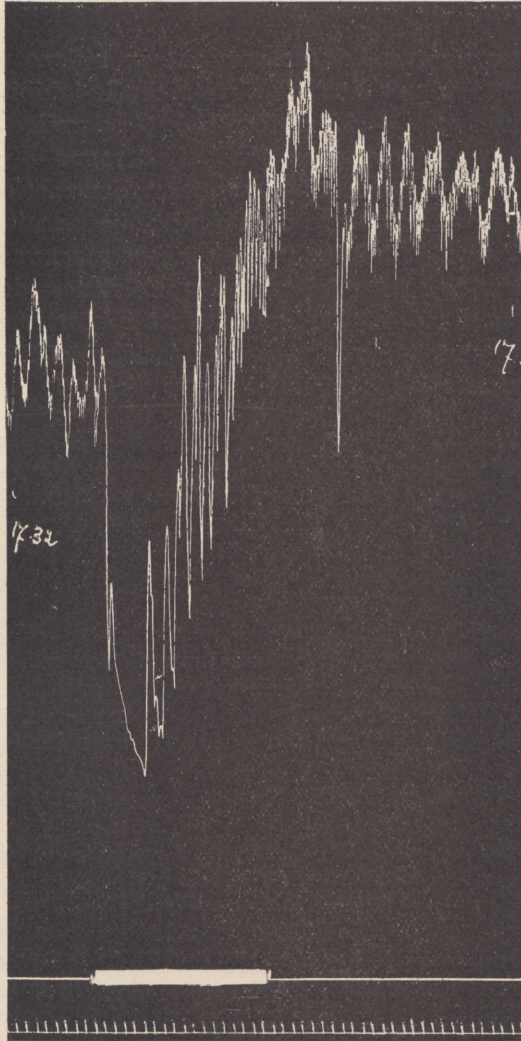


Fig. 1

et rares (7 en 10''), durant lesquelles la pression monte à 160, puis quelques autres un peu moins amples et moins rares (7 en 10''), qui portent la pression à 190. A la cessation du stimulus, les pulsations deviennent

petites, la fréquence monte à 20 en 10'' et la pression à 226 avec augmentation de 84 mm. vis-à-vis de celle qui précédait la stimulation et qui était de 142.

La fig. 1 (p. 73) donne une idée de l'effet de la stimulation du nerf vague en ce dernier essai.

Dans cette expérience l'action pressoire du réflexe vaso-constricteur était empêchée par l'action directe cardio-inhibitoire. Il était naturel de penser que — si l'on écartait cette dernière — en bornant la stimulation faradique au bout cérébral du vague — on aurait une action vaso-constrictrice que l'intervention d'une action chronotrope négative ne viendrait pas compliquer; ainsi aurait-on pu mieux analyser l'action que la cocaïne exerce sur les centres vaso-moteurs.

Je crois utile de relater ici quelques expériences dans lesquelles un seul des vagues ou tous les deux avaient été fortement liés ou excisés de façon que le stimulus pouvait être appliqué, suivant le cas, soit sur le bout cardiaque soit sur le bout cérébral.

- Exp. 25-I-1929 (VII).** — Chien ♂, Hg. 7.8 adulte, à jeun depuis le jour précédent. Aucun narcotique. Le vague droit est aussitôt fortement lié.
Heures 15,30' et ensuite 15,48'. — Par les bobines à 18 cm. on a une évidente action chronotrope négative; à 16 cm. on a aussi l'arrêt.
 16,6'. — Par les bobines à 16 cm. la stimulation du bout cérébral modifie les oscillations respiratoires de la pression et produit un léger abaissement de celle-ci (de 138 à 124).
 16,19'. — On introduit 5 egr. de chlorhydrate cocaïne (1%) dans la jugulaire droite. La pression, après une très brève diminution, augmente lentement de 132 à 150. La fréquence de cœur ne varie pas.
 16,11'. — La stimulation du bout cardiaque est inefficace.
 16,12'. — Celle du bout cérébral donne une légère diminution de la pression (de 153 à 136).
 16,15'. — Celle du bout cardiaque (14 cm. entre les bobines) ne produit aucun effet.
 16,16'. — » » » cérébral (14 cm. entre les bobines) donne une légère diminution (148-136).
 16,19'. — » » » cardiaque (12 cm. entre les bobines) ne donne rien.
 16,21'. — » » » cérébral (id. entre les bobines) produit une grande et rapide augmentation de la pression, qui bondit de 148 à **242** mm. Hg. La stimulation dure 80''. La pression se maintient longtemps élevée, au point que, 180'' après la cessation de la stimulation, elle est encore **200** mm.
Exp. 8-2-1929. — Chien ♂, Kg. 8, adulte, à jeun depuis le jour précédent. Infusion de chloralose (1 egr. par. Kg.), qui détermine une bonne narcose. *Le vague droit est fortement lié.*
Heures 15,32'. — Par les bobines à 12 cm. on excite le bout cérébral. Légère et fugitive augmentation de pression de 140 à 166.

Heures 15,36'. — Stimulation id. bout cardiaque. Action chronotropique négative avec arrêt.

- » 15,43'. — Infusion de 5 cgr. chlorhydrate cocaïne dans la veine jugulaire. A la fin de l'injection l'on a une fugitive action chronotropique négative (7 grandes diastoles). La pression artérielle demeure inaltérée ou presque. La fréquence passe de 19 à 21 en 10").
- » 15,46'. — La stimulation (idem) du bout cérébral détermine arrêt respiratoire et une assez remarquable, mais lente, augmentation de la pression (de 144 à 192 en 62" de durée de la stimulation). Le stimulus cessé, la respiration se rétablit et la pression descend lentement.
- » 15,49'. — La stimulation du bout cardiaque fait diminuer la fréquence de 25 à 21 en 10" et en augmente quelque peu l'ampleur, tandis que la pression descend de 184 à 138.
- » 15,51'. — A peu près le même résultat en approchant à 10 cm. les bobines. Par cette stimulation plus forte, portée sur le bout cérébral pendant 74", on a une augmentation un peu plus rapide de la pression (de 132 à 198), tandis que la respiration s'arrête pendant 34" et puis se rétablit. Après la stimulation la pression descend lentement; après 3" elle est encore 156 (diastolique).
- » 15,55'. — Une nouvelle stimulation du bout cardiaque produit le même effet que la précédente.
- » 15,56'. — Au contraire une nouvelle stimulation plutôt prolongée (158") du bout cérébral donne lieu: 1) à une phase où la respiration se fait rare (3 en 32") et la pression passe de 146 à 182 en 32"; 2) à une phase où la respiration se fait un peu plus fréquente (10 en 78") et la pression monte jusqu'à 208 en 78"; 3) à une phase où la respiration se fait plus ample et plus fréquente (12 en 48") et la pression augmente encore à 222 (en 48"), Le stimulus cessé, la pression emploie 160" pour atteindre l'ampleur primitive.
- » 16,2' — 16,4'. — Des stimulations plus fortes (bobines à 10-8 cm.) du bout cardiaque produisent l'effet bien connu.
- » 16,5'. — Une stimulation forte du bout cérébral donne arrêt de la respiration avec rapide et forte augmentation de la pression, de 122 à 200 en 40". A ce point la respiration paraît de nouveau et la pression monte à 215 pour y demeurer tout le temps que la stimulation persiste (90") Puis elle baisse lentement.

Exp. 27-III-1929. — Chien ♂, Kg. 6,5, à jeun depuis le jour précédent. Infusion de 60 cc. solution de chloralose 8%.

Heures 15,39' — 43'. — Ce n'est que lorsque les bobines se trouvent à 14 cm. de distance que l'on a, en excitant le vague gauche, une action cardio-inhibitoire avec arrêt.

- » 15,47' — 49'. — *On lie fortement les deux vagues.*
- » 15,58'. — Avec les bobines à 10 cm. de distance on excite le bout cérébral du vague gauche pendant 72". On a arrêt respiratoire et une petite augmentation de pression (de 143 à 154) qui redescend, en 26", au point de départ. Suit une autre augmentation de 145 à 176 avec successive descente en 42". Le stimulus cessé, la pression diminue aussitôt à 128.
- » 16,3'. — J'introduis 5 cgr. de chlorhydrate cocaïne (1%).

Heures 16,8'. — 9'. — Avec les bobines à 14-10 cm. on n'a pas cardio-inhibition, si l'on stimule le bout cardiaque.

- » 16,9'. — Si l'on stimule (62'') le bout cérébral par les bobines à 10 cm., la pression monte, en 42'', de 154 à **226**. Le stimulus cessé, la pression diminue avec une extrême lenteur; après 5', elle est encore 164 mm.
- » 16,41'. — L'action cardio-inhibitoire a quelques peu repris.
- » 16,42'. — Une stimulation du bout cérébral, telle que la précédente par intensité et durée, fait rapidement augmenter la pression de 148 à **240** avec des systoles fréquents et petites durant l'ascension, fréquentes mais amples ensuite. Le retour au point de départ se fait cette fois aussi fort lentement.
- » 16,51'. — L'excitabilité du bout cardiaque du nerf vague est quelque peu augmentée.
- » 17,1'. — Par les bobines à 7 cm., la stimulation du bout cérébral du vague fait monter la pression de 106 mm. soit de 128 à **234**.
- » 17,5'. — Une stimulation plus faible (distance bobines 10 cm.) fait augmenter la pression un peu moins, soit de 76 (de 148 à **224**).
- » 17,9. — L'excitabilité du système inhibitoire cardiaque est fort augmentée.
- » 17,14'. — Par les bobines à 5 cm., une stimulation de 94'' sur le bout cérébral fait élever la pression de 150 à **226**. Cette fois-ci, le stimulus enlevé, le retour au niveau initial se fait rapidement.
- » 17,19'. — Une stimulation comme la précédente, mais plus prolongée (134'') du bout central du vague fait augmenter la pression de 148 à **232**. Le maximum atteint, on a quelques oscillations, puis commence la descente, qui est lente tant que la stimulation dure, et devient rapide à la cessation de celle-ci.

Exp. 29-III-1929. — Chien ♂, Kg. 9, en bon état, à jeun depuis le jour précédent; t° r. 38,4.

Heures 15,7'. — 9'. — On introduit aussitôt en 2 fois, 9 egr. de chlorhydrate de cocaïne. Maximum de mydriase, réflexe palpébral conservé. Pulsation de 84 à 152 en 60''.

- » 15,49'. — On lie *fortement* les *vagues*; t° r. 37,3 1).
- » 15,48'. — 5 egr. de cocaïne.
- » 15,53'. — Avec les bobines à 12-10-8 cm. une stimulation du bout cardiaque du nerf vague gauche ne donne pas le moindre effet chronotrope négatif.
- » 16,3'. — Au contraire la stimulation du bout cérébral (bobines à 8 cm.) fait augmenter la pression de 170 à **236** en 18''. A la cessation du stimu-

(1) Je remarque que dans les chiens la cocaïne, introduite par voie sous-cutanée, gastrique etc., produit une remarquable réaction motrice et de grandes augmentations de température (voir: ADUCCO, *Differenze nel modo di comportarsi di alcuni vertebrati sottoposti all'azione del cloridrato di cocaina*, Processi verbali R. Acc. Fisiocritici, Siena, 1894), tandis qu'introduite par voie endoveineuse, elle détermine une légère réaction motrice et diminution de température. C'est là une question sur laquelle je reviendrai. Pour le moment je me borne à relever que, dans les recherches précédentes, les chiens étaient libres, tandis que dans celles-ci ils sont fixés à l'appareil contentif.

lus, elle était déjà descendue à 214. Depuis ce moment elle emploie 2' pour atteindre le niveau primitif.

Heures 16,22'. — On a dû enlever un coagulum.

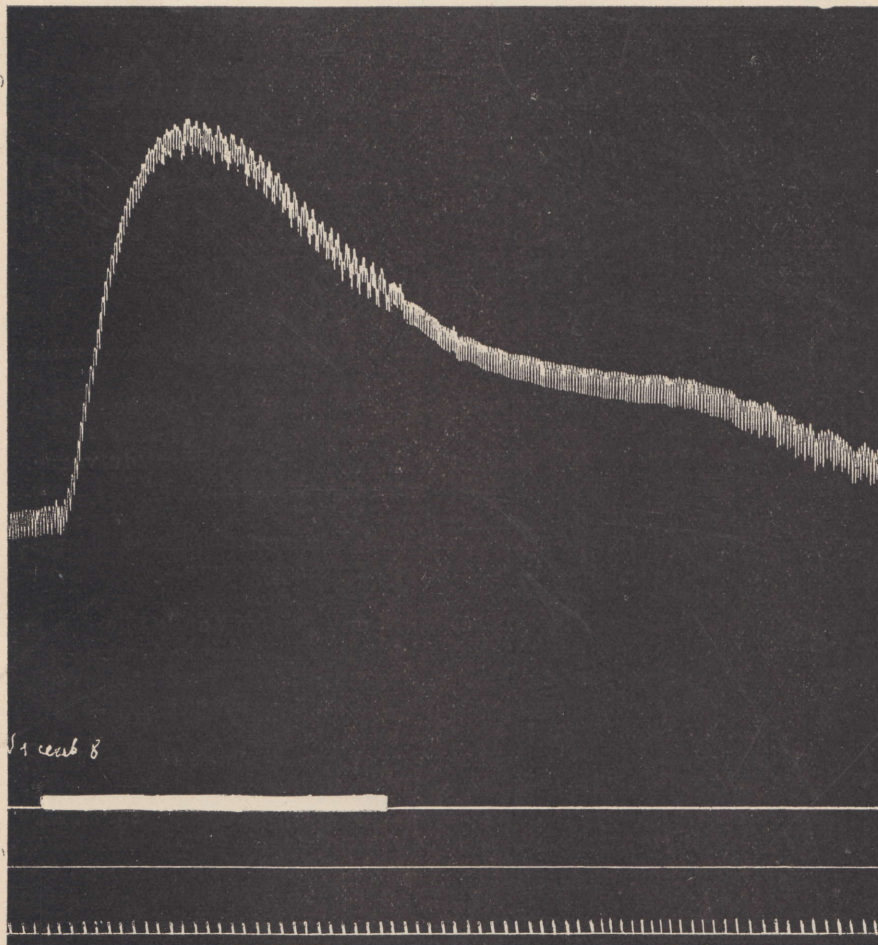


Fig. 2

» 16,23'. — Une nouvelle stimulation (bobines à 8 cm.) de la durée de 54'' produit une augmentation de pression de 76 à 126 en 26''; la pression décroît ensuite.

» 16,24'. — 41'. — Je dois, pendant quelques minutes, avoir recours à la respiration artificielle.

Heures 16,43'. — L'action cardio-inhibitoire du vague a réapparu, mais fort légèrement.

- » 16,48'. — Une stimulation (bobines à 8 cm.) de la durée de 66'', appliquée sur le bout cérébral, fait monter la pression de 76 à 156, soit de 88 m.m. en 22'', puis la descente commence.
- » 16,52'. — La stimulation du sympathique de gauche, isolé du vague, (bobines à 8) donne une augmentation de 82 à 117 = 35 mm.
- » 16,55'. — La même stimulation portée sur le tronc vagal seul, fait monter la pression de 88 à 170 = 82 mm. en 20'', et puis la diminution commence.
- » 16,59'. — L'action cardio-inhibitoire a augmenté.
- » 17,13'. — Une nouvelle stimulation (toujours 8 cm.) sur le bout cérébral du vague fait monter la pression de 72 à 178 c'est à dire 106 mm. en 24'', puis commence la descente, qui procède avec une certaine lenteur. La fig. 2 (p. 77) montre cet effet pressoire et la lenteur de la descente, qui y correspond.
- » 17,17'. — J'essaye une stimulation très courte (4''). La pression croît de 86 à 137 = 51 mm.

Exp. 15-IV-1929. — Chien ♂, Kg. 10, en bon état, t^o r. 39,2.

Heures 15,6'. — 9. — J'introduis 100 cc. de sol. chloralose 8‰ dans la veine jugulaire gauche.

- » 15,35'. — *Je lie fortement les vagues.* On stimule toujours le vague gauche.
- » 15,49'. — 48'. — J'excite 5 fois par stimulations faradiques de différente intensité (distance des bobines 22-20-18-16-15 cm.) le but cérébral du vague. On a toujours un abaissement de la pression: le maximum a été de 31 mm. (de 111 à 80).
- » 15,59'. — La stimulation du bout cardiaque du nerf (bobines à 15) produit un effet inhibitoire avec arrêts et reprises successives.
- » 15,53'. — Infusion lente de 4 egr. chlorhydrate cocaïne en sol. fort diluée.
- » 16,17'. — Après suspension pour éliminer un coagulum, on vérifie que la stimulation du bout cardiaque (bobine à 15) est tout à fait inefficace.
- » 16,18'. — La stimulation du bout cérébral (durée 44'') produit des oscillations vaso-motrices, comme si un conflit avait lieu entre une action pressoire et une dépressive.
- » 16,21'. — 23'. — Encore 6 egr. de chlorhydrate de cocaïne (10 en tout).
- » 16,25'. — Une stimulation très forte (bobines à 10 cm.) sur le bout cardiaque n'a pas d'effet. Le chien dort. Le réflexe palpébral persiste; t.^o r. 36.
- » 16,30'. — Stimulation du bout cérébral de la durée de 84'' (bobines à 15). On a deux oscillations successives de la pression. Une plus petite de 108 à 126 et une plus grande de 108 à 160 avec successif abaissement à 96. Une action antagoniste paraît persister entre les deux innervations vaso-motrices.
- » 16,34'. — Une stimulation plus faible (bobines à 18) de la durée de 50'' amène une augmentation forte et rapide de pression de 118 à 250, soit de 132 mm. Hg en 20'', après lesquels s'initie la descente, qui est extrêmement lente. Il faut 7' pour retourner au niveau de départ.
- » 16,55'. — L'action inhibitrice vagale se rétablit.
- » 17,5'. — Idem. Pour une stimulation (bobines à 15) on a un véritable arrêt.
- » 17,8'. — En excitant encore le bout cérébral (bobines à 18) on a une énorme augmentation de la pression, qui monte de 108 à 328; augmentation de

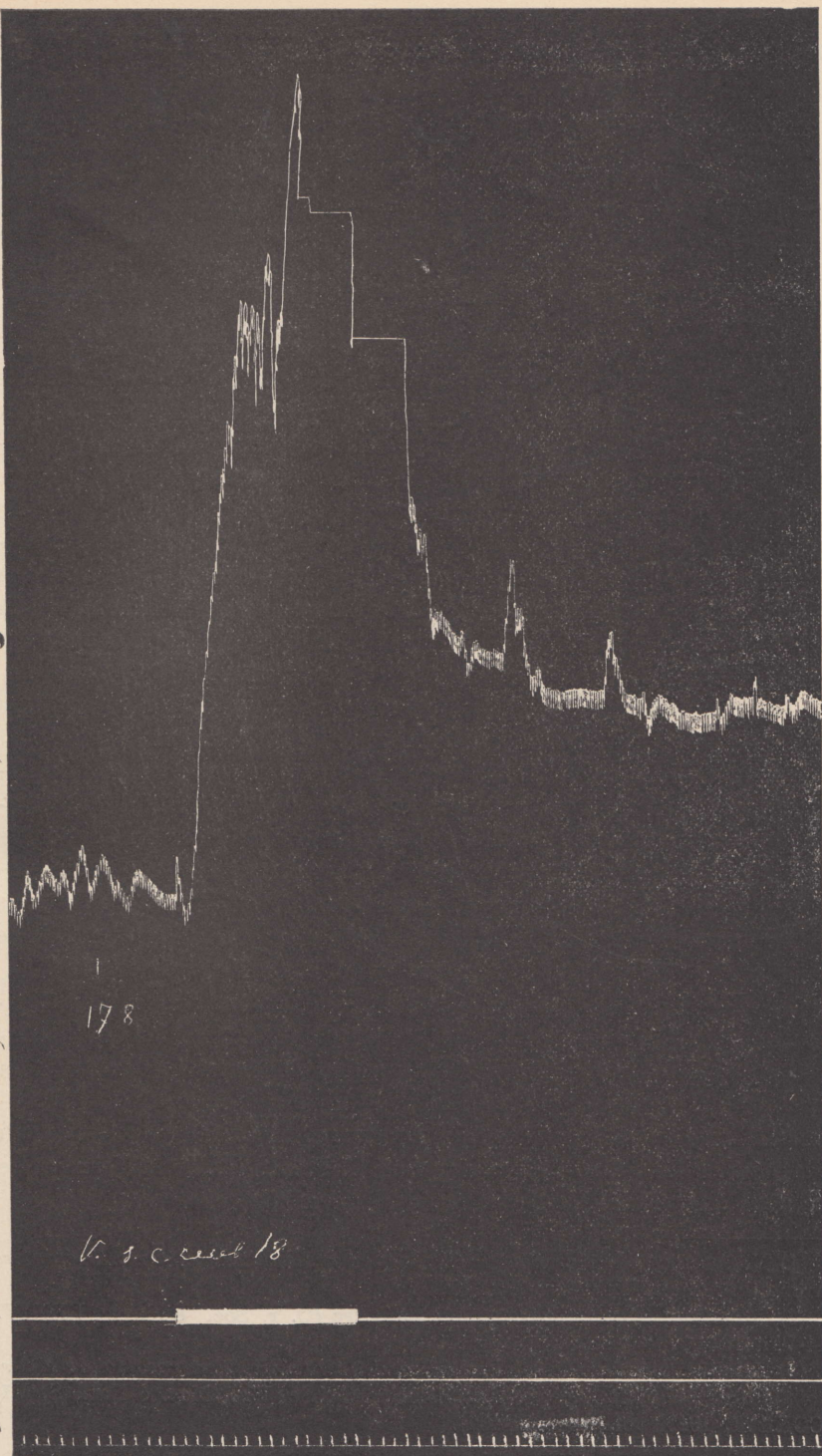


Fig. 3

220 mm. Le stimulus a été interrompu à la 30'' pour éviter une ultérieure augmentation puisque un peu de la sol. de sulfate de magnésium avait déjà passé sur le mercure. Le stimulus cessé, on a une descente d'abord rapide, lente ensuite. Je rapporte la graphique de cette expérience à la fig. 3 (p. 79) pour donner une idée de l'énorme augmentation de pression due à une stimulation relativement petite, (bobines se trouvent à 18 cm).
Heures 17,11'. — Pendant l'opération pour enlever un coagulum la resp. s'arrête.

L'augmentation de la pression artérielle, toujours remarquable et parfois énorme, qu'on a excitant le moignon cérébral du vague en un chien cocaïnisé par voie endoveineuse, ne saurait tenir — à mon avis — qu'à un haut degré de vaso-constriction qui fait que ce facteur de la pression, qui est constitué par les résistances périphériques, augmente outre mesure.

Cela évidemment veut signifier que la cocaïne a écarté tout mécanisme capable de s'opposer à une action vaso-constrictrice, c'est à dire tout mécanisme vaso-dilatateur, quel qu'en soit le siège. C'est là le point fondamental qu'il faut prendre en considération dans toute tentative pour l'interprétation de ce phénomène.

Dans la recherche pour mettre en évidence le siège du mécanisme antagoniste que la cocaïne a rendu inactif, il faudrait faire leur part à des faits connus: p. ex. à la forte action vaso-constrictrice que détermine la stimulation faradique de l'écorce cérébrale (FRANÇOIS-FRANK et PITRES) et à l'action, vaso-constrictrice à son tour, des corps striés, que des impulsions corticales, transmises par voie cortico-talamo-striées, semblent enrayer. Mais, pour pouvoir le faire, d'autres recherches expérimentales seraient nécessaires, capables d'établir ce qui se passe en écartant l'intervention de chacun de ces centres.

Les physiologistes pour qui l'existence de centres vasomoteurs spinaux est un fait acquis pourraient invoquer la participation de ce centres aussi. Mais je crois avoir suffisamment démontré ⁽¹⁾ que dans la substance grise de la moelle épinière il n'y a pas de centres vasomoteurs. Plusieurs années plus tard ARTHUS et MARTIN ⁽²⁾ en sont venu à la même conclusion. Tout récemment, C. FOÀ ⁽³⁾ a obtenu d'une autre manière des résultats qui parlent dans le même sens.

(1) V. ADUCCO, *Recherches sur la fonction vasomotrice de la moelle épinière* (Arch. ital. Biol., XIV, 373-382, 1891).

(2) *Notes sur le centre vasotonique bulbaire* (C. r. Soc. Biologie, LXXIV, 744-746, 1913).

(3) *La funzione autoctona e periodica dei centri bulbari vasomotore e cardioinibitore* (Mem. R. Accad. Naz. Lincei, Cl. Sc. Fis., Mat. e Nat., S. VI, CCCXXVI, 1929, vol. III, 361-402).

Le phénomène que, en une mesure plus ou moins grande, j'ai toujours observé dans les chiens cocaïnisés par voie endoveineuse ⁽¹⁾ consiste, donc, en un réflexe vaso-constricteur qui, vu son intensité que l'augmentation de la pression artérielle démontre, doit s'être produit en un territoire vasculaire fort étendu tel que pourraient le représenter les artères précapillaires innervées par les nerfs splanchniques.

En faisant abstraction de la question du nombre de neurones qui entrent dans la constitution de l'arc diastaltique de ce réflexe, nous pouvons, au moins approximativement, nous fixer sur sa voie centripète, sur son centre et sur sa voie centrifuge.

La voie centripète est sans doute constituée de fibres afférentes qui se trouvent surtout dans les nerfs pneumogastriques. Le centre de réflexion doit être localisé dans des centres vaso-constricteurs. La voie centrifuge ne peut être donnée que par des fibres sympathiques qui convergent, d'une façon prévalente, vers les nerfs splanchniques.

Si nous voulons avancer, en cherchant à expliquer de quelle façon la stimulation du bout cérébripète du nerf vague peut avoir, dans l'animal cocaïnisé, un effet qu'elle n'avait pas avant la cocaïnisation, plusieurs hypothèses se présentent devant nous.

Celle qui me paraît la plus simple et en même temps la plus sûre, ou du moins la plus plausible, je dirais presque la plus physiologique, nous amènerait à supposer dans le tronc du vague du chien l'existence de fibres centripètes dont les unes iraient à des centres vaso-constricteurs et les autres à des centres vaso-dilatateurs. Les premières susciteraient, surtout quand les centres vaso-dilatateurs sont paralysés, l'activité des centres vaso-constricteurs et, par conséquent, donneraient lieu à des vaso-contractions réflexes (élévation de pression). Les autres qui, en conditions normales auraient la prévalence, détermineraient l'activité des centres vaso-dilatateurs et produiraient ainsi des vaso-dilatations réflexes (diminution de pression). Les premières pourraient s'appeler pressoirs, les autres dépressoirs.

L'existence de fibres dépressoirs centripètes est bien connue. Ce sont les fibres du nerf dépresseur de LUDWIG et CYON, qui portent — suivant l'opinion la plus courante — des impulsions afférentes aux centres vaso-dilatateurs bulbaires. Ce sont les fibres sensibles du cœur

(1) J'ai initié, dans le lapin aussi, et il est aisé d'en comprendre la raison, des recherches comme les présentes sur le chien, et j'espère atteindre de bons résultats. Malheureusement j'ai dû les interrompre pour des causes indépendantes de ma volonté. J'espère les reprendre bientôt.

(arc de l'aorte) dont la fonction c'est de régler la pression artérielle en l'abaissant — au moyen d'une vaso-dilatation réflexe — toutes les fois que, pour n'importe quelle cause tendant à s'élever, elles exercent une action stimulatrice sur leurs expansions d'origine nerveuse ⁽¹⁾.

Quant à l'existence d'un centre bulbaire vaso-dilatateur, distinct du vaso-constricteur, BAYLISS l'avait déjà admise dès 1893 ⁽²⁾. Suivant GLEY ⁽³⁾, qui en donne des preuves convaincantes, on ne pourrait pas en douter. En effet l'existence de nerfs vaso-dilatateurs bien définis doit amener à cette conclusion. La réserve avec laquelle LEWY ⁽⁴⁾ parle de la délimitation des centres vaso-moteurs n'est justifiée qu'en partie; puisque S. W. RAMSON et P. R. BILLINGLEY ⁽⁵⁾ ont trouvé que l'excitation punctiforme (unipolaire) de deux points du plancher du 4^{ème} ventricule amène une diminution de la pression.

Je crois d'ailleurs que le phénomène que j'ai observé est d'une telle nature qu'elle nous fait tout naturellement admettre l'existence de centres vaso-dilatateurs. Pour l'expliquer de la façon la plus physiologique, on ne peut se passer d'admettre la présence d'un centre vaso-dilatateur susceptible d'être paralysé sous l'action d'un poison spécifique pour lui et indifférent ou fort peu actif ou doué d'une action opposée pour le centre vaso-constricteur. On est donc amené à penser que, si le phénomène ne peut avoir d'autre explication, les centres vaso-dilatateurs doivent exister. L'augmentation de pression, que l'on a dans les chiens cocaïnisés par voie endoveineuse lorsque l'on excite le bout cérébral du vague, témoigne de leur existence et en est même une démonstration.

Or si l'on admet que, sous l'action de la cocaïne, les centres vaso-dilatateurs sont paralysés, tandis que les centres vaso-constricteurs demeurent intègres et actifs, il apparaît clairement que des stimulations appliquées sur le bout cérébral de la X^{ème} paire du chien ne pourront plus agir sur les centres devenus inactifs, tandis qu'elles seront entièrement efficaces sur les centres vaso-constricteurs, qui n'ont

(1) Les recherches sur le lapin nous diront, peut être, quelle est la voie que l'une et l'autre espèce de ces fibres parcourent. Il se pourrait qu'elles eussent leur parcours en troncs nerveux distincts, mais on ne saurait exclure qu'elles constituent un tronc unique.

(2) *Journal of Physiology*, XIV, 317.

(3) *Traité élémentaire de Physiologie*, VII^{ème}, Ed., 1928, p. 423-24.

(4) *Die Oblongata und Hirnnervenkernen* (*Handbuch der norm. und pathol. Physiologie*, X, p. 176, 1928).

(5) *American Journal of Physiology*, XLI, 85-90.

pas subi l'action du poison et sont restés, ou presque, intègres. Il apparaît clairement alors que les stimulations du bout central du vague produisent une vaso-constriction d'autant plus grande et étendue qu'elle sera moins contrastée par l'action antagoniste des centres vaso-dilatateurs devenus inertes.

Je ne voudrais pas me laisser trop prendre à ces hypothèses. Ce qu'elles m'ont amené à admettre c'est que dans le n. vague il y a des fibres centripètes pressoirs et des fibres centripètes antagonistes, soit dépressoirs. De mêmes j'ai été conduit à considérer comme un fait indiscutable l'existence aussi de centres vaso-dilatateurs à côté de centres vaso-constricteurs. Les fibres dépressoirs transmettraient les impulsions aux premiers; les pressoirs aux autres.

A ce point je ne saurais me passer de croire que les fibres pressoirs aussi bien que les dépressoirs peuvent avoir leurs expansions d'origine, c'est à dire leurs expansions périphériques, dans les organes et dans les voies de la circulation sanguine. Les expansions d'origine des fibres centripètes pressoirs seraient excitées toutes les fois que la pression artérielle diminue, celles des fibres centripètes dépressoirs le seraient, au contraire, toutes les fois que la pression augmente dans les artères (ce qui se vérifie plus communément).

Les impulsions qui se dégagent des expansions d'origine des fibres pressoirs seraient portées aux centres vaso-constricteurs et ceux-ci les communiqueraient aux artéριοles précapillaires, en déterminant une vaso-constriction (augmentation de pression), qui naturellement contrasterait, plus ou moins, mais d'une manière proportionnée, à cette action quelconque qui tend à diminuer la pression. Les impulsions, émanant des expansions d'origine des fibres dépressoirs, se transmettraient aux centres vaso-dilatateurs et ceux-ci les réfléteraient aux petites artères précapillaires, en déterminant leur décontraction (diminution du tonus), c'est à dire en provoquant une vaso-dilatation qui s'opposerait, naturellement, en mesure proportionnée, à cet agent qui tend à augmenter la pression. Les centres vaso-constricteurs auraient une action vaso-motrice, comparable, dans le sens générique, à l'action des centres cardio-accélérateurs spinaux; les centres vaso-dilatateurs auraient, au contraire, une action vaso-inhibitoire, comparable à celle des centres cardio-inhibitoires bulbaires.

Dans les organes propulseurs de la circulation deux sortes d'expansions nerveuses sensibles existeraient, dont la fonction serait d'envoyer respectivement aux centres vaso-moteurs et aux centres vaso-

inhibitoires des impulsions suscitées par l'action stimulatrice que toute diminution ou augmentation de pression exerce dans le système.

S'il en est de la sorte, la régulation de la pression artérielle vient se trouver alors sous le domaine d'un mécanisme plus complet, plus parfait, plus fin que celui que l'on connaît communément. Dans ce système les centres ressentiraient, par voies nerveuses centripètes, non seulement les augmentations de pression, mais aussi les diminutions, de manière à susciter rapidement, au moyen d'un réflexe, l'intervention d'une réaction vaso-motrice ou vaso-inhibitoire antagoniste.

Voici les conclusions générales qui ressortent de ces recherches:

1.o La cocaïne, directement introduite dans les veines, agit en paralysant les centres vaso-dilatateurs, tandis que les vaso-constricteurs demeurent actifs. On a une action paralysante sur les centres vaso-dilatateurs lorsque les centres cardio-inhibitoires ne sont que partiellement paralysés, et continue aussi lorsque ces derniers acquièrent de nouveau leur efficacité.

2.o Les phénomènes qui se vérifient dans le chien cocaïnisé par voie endoveineuse, lorsque l'on excite le bout cérébral du vague, nous engagent à admettre, dans ce tronc nerveux, l'existence de fibres centripètes pressoirs et de fibres antagonistes dépressoirs, ayant leur origine dans les organes circulatoires, dont elles recevraient des impulsions toutes les fois que la pression artérielle augmente (les dépressoirs), ou diminue (les pressoirs).

3.o La pression artérielle aurait ainsi une régulation plus proportionnelle et plus opportune qu'on ne l'admet généralement.

4.o On peut dire dès à présent que la cocaïne introduite par voie endoveineuse, en doses déterminées, agit en paralysant quelques structures centrales, tandis que d'autres demeurent actives (1).

(1) Une action paralysante de la cocaïne sur les structures centrales vaso-dilatatrices est rendue très probable par le fait que cet alcaloïde paralyse aussi les structures cardio-inhibitoires périphériques.

Il est connu, en outre, que la cocaïne, appliquée sur le plancher du 4^{ème} ventricule (ADUCCO, Sur l'existence et sur la nature du centre respiratoire bulbaire, *Archives ital. Biol.*, XIII), paralyse le centre resp. et les autres centres bulbaires. Dans les expér. actuelles le centre resp. demeure fonctionnant, bien que — ainsi que le montrent les oscillations respiratoires de la pression — il y ait souvent des variations dans leur fréquence, dans leur ampleur et dans leur rythme, ce qui ne peut dépendre que de variations correspondantes des mouv. de la respiration. Je tiens à rappeler aussi que la cocaïne, appliquée sur la langue, tandis qu'elle produit la paralysie du goût pour les substances amères, elle laisse intègre la sensibilité pour les substances douces (V. ADUCCO e U. MOSSO, *Ricerche sopra la fisiologia del gusto*, Gior. R. Acc. Med. Torino, 1886).