

ÉTUDE QUANTITATIVE DE L'ACTION POTENTIALISANTE
DE LA N-PARAMÉTHOXYBENZYL-N-DIMÉTHYLAMINOÉTHYL-
 α -AMINOPYRIDINE, (NÉOANTERGAN*) VIS À VIS
DE L'OCYTOCINE**

par

HUBERT CLAUSER, HANNS MAIER-HÜSER ET CLAUDE FROMAGEOT

Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté des Sciences, Paris

et

Service de recherche des Etablissements Roussel, Paris (France)

Nous avons montré précédemment¹ que diverses substances appartenant au groupe des antihistaminiques présentent un effet potentialisant remarquable vis à vis de l'ocytocine dans l'action de cette dernière sur l'utérus de cobaye. Le but du présent travail est d'étudier quantitativement ce phénomène, en utilisant l'une des substances pour laquelle il est particulièrement net, le Néoantergan.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'ocytocine utilisée est une préparation contenant environ 500 U.I./mg, ne renfermant pas plus de 4 U.I. de vasopressine pour 100 U.I. d'ocytocine, et obtenue selon la technique de MAIER-HÜSER²; mais il convient de remarquer que les résultats obtenus sont les mêmes avec des préparations beaucoup moins pures de l'hormone, notamment avec des extraits acétiques de poudres acétoniques du lobe postérieur de l'hypophyse, poudres qui contiennent de 1 à 2 U.I. d'ocytocine à côté de 1 à 2 U.I. de vasopressine par mg. La vasopressine ne joue donc aucun rôle dans la potentialisation étudiée ici.

L'organe employé est une corne de l'utérus de cobaye pré-pubère de 210 à 340 g; l'organe plonge dans 125 ml de la solution physiologique indiquée plus bas. De toute façon, cette solution, convenablement aérée, est maintenue rigoureusement à 37°5; on y introduit les substances dont on étudie l'action, cette introduction ne modifiant pas sensiblement le volume total; les contractions de l'utérus sont enregistrées graphiquement: sur les graphiques, les contractions représentent 4,7 fois les valeurs absolues des contractions de l'organe. Les valeurs indiquées dans les tableaux, exprimées en mm, sont mesurées sur les graphiques.

La solution physiologique utilisée ici est celle qui est préconisée par JUNKMANN⁴:

* Nom déposé, appartenant à la Société Specia, Paris.

** De nombreux auteurs désignent l'ocytocine sous le nom de oxytocine; rappelons que le nom de l'hormone en question a pour étymologie $\tau\omicron\chi\omicron\varsigma$ = accouchement et $\omega\chi\iota\varsigma$ = prompt, alors que le radical $\alpha\chi\upsilon$ dérive de $\delta\acute{\alpha}\chi\upsilon\varsigma$ = acide, aigu.

(NaCl 8.0 g; CO_3NaH 1.0 g; KCl 0.2 g; PO_4NaH_2 0.05 g; $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 0.036 g; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.010 g; eau bidistillée q.s.p. 1 litre); cette solution contient une concentration en ions Ca^{++} relativement faible ($M/5,000$); elle a l'avantage que l'utérus qui y baigne ne manifeste pratiquement pas de tendance à des contractions spontanées, non plus que de tendance à répondre par tout ou rien à des quantités voisines d'ocytocine, et qu'il présente une marge de sensibilité bien adaptée aux mesures quantitatives du présent travail; par contre, l'utérus dans une telle solution est moins sensible à l'ocytocine qui n'agit alors qu'à des concentrations relativement élevées.

On sait l'influence considérable qu'exercent les ions Ca^{++} sur les réponses de l'utérus aux divers agents contracturants et à leurs inhibiteurs. Par exemple, HALPERN ET WALTHERT³ ont constaté, précisément sur l'utérus de cobaye, que l'Antergan est susceptible soit de se comporter en antagoniste de l'histamine ($5 \cdot 10^{-7}$) pour des concentrations du milieu en ions Ca^{++} de $M/4,400$, soit d'exercer une action synergique à celle de l'histamine pour des concentrations en ions Ca^{++} de l'ordre de $M/1,100$. Sans avoir fait ici d'étude quantitative comparable à celle qui nous a permis de caractériser l'action du Néoantergan vis à vis de l'ocytocine au sein d'une solution à faible concentration en ions Ca^{++} , nous indiquons dès maintenant que pour des concentrations en ions Ca^{++} comprises entre $M/11,000$ et $M/500$, le Néoantergan exerce toujours un effet potentialisant, et du même ordre de grandeur, vis à vis de l'action de l'ocytocine, sur l'utérus de cobaye. L'emploi judicieux du Néoantergan peut donc permettre de discerner, dans une contraction de l'utérus provoquée par un produit complexe, la part qui revient éventuellement à l'histamine et celle qui est due à l'ocytocine.

En ce qui concerne la concentration en ions K^+ de la solution physiologique utilisée ici, cette concentration est la concentration habituelle. Sans insister autrement, nous signalons que l'effet potentialisant du Néoantergan reste à peu près le même lorsque la concentration en ions K^+ varie entre une concentration deux fois plus forte et une concentration six fois plus faible que celle de la solution de JUNKMANN.

Les quantités d'ocytocine introduites dans les 125 ml de la solution physiologique varient de 0 à 0.100 U.I., et celles de Néoantergan de 0 à 200 μg . La réversibilité de l'action de l'ocytocine sur l'utérus est bien connue; nous avons vérifié que l'addition de l'hormone peut se faire indifféremment soit en une seule fois, soit en deux ou trois fois, à la condition, évidemment, que l'organe n'ait pas eu le temps de se décontracter même partiellement, entre les additions successives (Tableau I).

En ce qui concerne l'action du Néoantergan, nous avons également vérifié que, aux doses normalement utilisées ici, ce corps n'exerce aucune action contracturante; il agit toutefois en accélérant quelque peu la sensibilisation de l'utérus, sensibilisation qui apparaît de toute façon lorsque l'organe a subi l'action répétée de nombreuses doses d'ocytocine séparées par des lavages; à des doses considérablement plus élevées (Tableau II), le Néoantergan manifeste une légère action contracturante qui devient d'ailleurs rapidement indépendante de la quantité de substance présente. L'organe ayant subi ce genre de contraction redevient, après lavage, apte à réagir à peu près normalement à l'ocytocine; toutefois, avec un tel organe, l'action potentialisante du Néoantergan vis à vis de l'ocytocine est souvent fortement diminuée.

D'autre part, en ce qui concerne l'action potentialisante des doses normalement utilisées ici de Néoantergan, cette action apparaît, elle aussi, réversible, en même temps qu'elle se montre la même, soit que l'addition du Néoantergan ait été faite en une seule fois, soit en deux ou trois fois, à la condition que l'organe ne se soit pas décontracté

TABLEAU I

ADDITIVITÉ PHYSIOLOGIQUE DES DOSES D'OCYTOCINE

Temps exprimés en minutes et secondes

Quantités d'ocytocine exprimées en U.I. 10^{-3}

Temps	Ocytocine		Contraction (mm)
	Introduite	Présente	
Exp. U-17 Cobaye de 264 g			
—	40	40	0
2' 24"	—	40	12
2' 30"	20	60	12
9'	—	60	95
9' 30"	lavage		
13'	0	0	0
16'	60	60	0
20' 24"	—	60	93
Exp. U-91 Cobaye de 290 g			
—	10	10	0
4' 40"	—	10	39
4' 56"	5	15	39
9' 04"	—	15	68
	lavage		
14' 00"	15	15	0
19' 44"	—	15	69
Exp. U-92 Cobaye de 290 g			
—	15	15	0
3' 20"	—	15	41
4' 00"	5	20	41
6' 00"	—	20	70
	lavage		
11' 00"	20	20	0
15' 40"	—	20	65

TABLEAU II

ACTION DU NÉOANTERGAN SEUL

Temps exprimé en minutes et secondes

Quantités de Néoantergan exprimées en μg

Temps	Néoantergan		Contraction (mm)
	Introduit	Présent	
—	200	200	0
2' 20"	—	200	0
2' 22"	1000	1200	0
4' 16"	—	1200	9
4' 56"	1000	2200	8
7' 4"	—	2200	11
8' 40"	2000	4200	10
14'	—	4200	11

même partiellement entre les additions successives (Tableau III). Un même organe peut ainsi servir à plusieurs mesures successives de potentialisation; on tient compte de la sensibilisation qui se développe après plusieurs de ces mesures, grâce à des mesures témoins faites à des intervalles de temps convenables.

Il est bien connu que l'utérus de cobaye présente vis à vis de l'ocytocine des différences de sensibilité qui peuvent être considérables, même lorsque les organes proviennent d'animaux apparemment dans le même état physiologique. Aussi nous a-t-il paru utile, dans la discussion ultérieure des résultats obtenus, de donner ici l'ensemble des expériences que nous avons faites concernant l'étude quantitative de l'action potentialisante du Néoantergan vis à vis de l'ocytocine. Le détail de ces expériences et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau III.

TABLEAU III

ACTION POTENTIALISANTE DU NÉOANTERGAN VIS À VIS DE L'OCYTOCINE

Quantités d'ocytocine exprimées en U.I. 10^{-3} Quantités de Néoantergan exprimées en μg

Ocytocine		Néoantergan		Contraction (mm)
Introduite	Présente	Introduit	Présent	
Exp. 54 Cobaye 210 g				
50	a 50	0	0	A 71
	lavage			
30	b 30	0	0	B 46
	lavage			
30	c 30	100	100	C 84
	lavage			
30	d 30	0	0	D 45
	lavage			
30	e 30	50	50	E 73
	lavage			
30	f 30	25	25	F 58
	lavage			
30	g 30	10	10	G 53
	lavage			
30	h 30	5	5	H 38
	lavage			
30	i 30	0	0	I 43
	lavage			
50	k 50	0	0	K 88

Exp. 55 Cobaye de 210 g				
50	a 50	0	0	A 78
	lavage			
30	b 30	0	0	B 63
	lavage			
30	c 30	100	100	C 84
	lavage			
30	d 30	0	0	D 62
	lavage			
20	e 20	0	0	E 72
	lavage			
10	f 10	0	0	F 2
	lavage			
0	g 10	100	100	G 62
	lavage			
10	h 10	0	0	H 13
	lavage			
0	i 10	100	100	I 56

TABLEAU III (suite)

Ocytocine		Néonantergan		Contraction (mm)
Introduite	Présente	Introduit	Présent	
Exp. 66 Cobaye de 260 g				
20	a 20	0	0	A 60
30	lavage b 30	0	0	B 82
10	c 10	0	0	C 3
0	d 10	75	75	D 41
20	lavage e 20	0	0	E 52
0	f 0	100	100	F 0
20	g 20	0	100	G 96
Exp. 82 Cobaye de 260 g				
30	a 30	0	0	A 100
20	lavage b 20	0	0	B 77
10	c 10	0	0	C 20
0	lavage d 0	100	100	D 0
10	e 10	0	100	E 87
Exp. 153 Cobaye de 340 g				
20	a 20	0	0	A 57
10	lavage b 10	0	0	B 12
0	c 10	100	100	C 51
10	lavage d 10	0	0	D 12
0	e 10	100	100	E 54
Exp. 168 Cobaye de 230 g				
24	a 24	0	0	A 90
8	lavage b 8	0	0	B 3
0	c 8	50	50	C 21
0	d 8	75	125	D 83
0	lavage e 0	125	125	E 0
8	f 8	0	125	F 84
20	lavage g 20	0	0	G 96
Exp. 170 Cobaye de 270 g				
20	a 20	0	0	A 75
0	b 20	50	50	B 92
40	lavage c 40	0	0	C 113
20	lavage d 20	0	0	D 65
0	e 20	50	50	E 90

TABLEAU III (suite)

Ocytocine		Néoantergan		Contraction (mm)
Introduite	Présente	Introduit	Présent	
o lavage	f o	100	100	F o
20	g 20	o	100	G 100
20 lavage	h 20	o	o	H 71
40 lavage	i 40	o	o	I 116

Exp. 219 Cobaye de 260 g

100	a 100	o	o	A 62
50 lavage	b 50	o	o	B 36
o	c 50	80	80	C 54

Exp. 249 Cobaye de 305 g

40	a 40	o	o	A 40
20	b 60	o	o	B 55
20 lavage	c 20	o	o	C 5
o	d 20	100	100	D 39
o	e 20	50	150	E 51

Exp. 250 Cobaye de 260 g

40	a 40	o	o	A 90
20 lavage	b 20	o	o	B 40
o	c 20	100	100	C 87
20 lavage	d 20	o	o	D 52
o	e 20	50	50	E 92
30 lavage	f 30	o	o	F 93

Exp. 255 Cobaye de 290 g

50	a 50	o	o	A 54
30 lavage	b 30	o	o	B 9
o	c 30	50	50	C 30
o	d 30	50	100	D 50
30 lavage	e 30	o	o	E 5
10	f 40	o	o	F 26
10	g 50	o	o	G 39
10	h 60	o	o	H 53
20 lavage	i 20	o	o	I o
o	k 20	100	100	K 21
o	l 20	20	120	L 31

TABLEAU III (suite)

Ocytocine		Néolantergan		Contraction (mm)
Introduite	Présente	Introduit	Présent	
Exp. 256 Cobaye de 290 g				
50	a 50	o	o	A 80
30	lavage b 30	o	o	B 63
15	c 15	o	o	C 16
o	d 15	100	100	D 63
10	lavage e 10	o	o	E 17
30	lavage f 30	o	o	F 71
10	g 10	o	o	G 18
o	h 10	200	200	H 69
40	lavage i 40	o	o	I 84
Exp. 257 Cobaye de 290 g				
50	a 50	o	o	A 74
30	lavage b 30	100	100	B 70
o	c 30	50	150	C 86
50	lavage d 50	o	o	D 65
10	e 60	o	o	E 72
20	f 80	o	o	F 94
Exp. 258 Cobaye de 280 g				
50	a 50	o	o	A 67
20	lavage b 20	o	o	B 18
o	c 20	100	100	C 55
10	lavage d 10	o	o	D 72
5	e 5	o	o	E 9
o	f 5	100	100	F 64
Exp. 258 bis Cobaye de 300 g				
40	a 40	o	o	A 97
10	lavage b 10	o	o	B 15
o	c 10	100	100	C 64
20	lavage d 20	o	o	D 68
Exp. 258 ter Cobaye de 270 g				
60	a 60	o	o	A 56
30	lavage b 30	o	o	B 6
o	c 30	60	60	C 50

TABLEAU III (suite)

Ocytocine		Néantergan		Contraction (mm)
Introduite	Présente	Introduit	Présent	
Exp. 260 Cobaye de 320 g				
30	a 30	o	o	A 70
15 o	lavage			
	b 15	o	o	B o
	c 15	100	100	C 66
Exp. 260 bis Cobaye de 330 g				
25	a 25	o	o	A 82
15 o	lavage			
	b 15	o	o	B 33
	c 15	100	100	C 88
Exp. 262 Cobaye de 330 g				
50	a 50	o	o	A 35
30	b 80	o	o	B 63
50 o	lavage			
	c 50	o	o	C 25
	d 50	100	100	D 66

DISCUSSION

A travers les irrégularités des réponses physiologiques des utérus aux diverses doses d'ocytocine, il apparaît une constance assez nette dans l'action potentialisante de quantités déterminées de Néantergan si on considère, en même temps que les contractions obtenues, les doses d'ocytocine correspondantes; c'est ainsi que dans l'expérience 153, la contraction obtenue avec 10 U.I. d'ocytocine en présence de 100 µg de Néantergan est à peu près la même que celle obtenue avec 20 U.I. d'ocytocine seule; dans l'expérience 256, la contraction obtenue avec 10 U.I. d'ocytocine en présence de 200 µg de Néantergan est très voisine de celle obtenue avec 30 U.I. d'ocytocine seule; on trouvera dans le Tableau III de nombreux autres exemples. Il est possible d'étudier de telles relations avec précision de la manière suivante: Considérons tout d'abord les cas où les contractions obtenues en présence et en absence de Néantergan sont identiques ou tout au moins très voisines, les quantités d'ocytocine étant différentes, la plus petite étant évidemment celle qui correspond aux contractions enregistrées en présence de Néantergan: le rapport (I) *Contraction en présence de Néantergan/Contraction en absence de Néantergan* est alors égal ou très voisin de l'unité; il est toutefois préférable de tenir compte de sa valeur exacte. En multipliant par ce rapport (I) le rapport (II) *Unités d'ocytocine présentes seules/Unités d'ocytocine présentes en même temps que le Néantergan*, on obtient une expression dont la valeur permet de caractériser l'action du Néantergan. D'autre part, dans les cas où les contractions obtenues en présence et en absence de Néantergan, tout en étant suffisamment rapprochées, présentent certains écarts, on peut admettre que l'utilisation du rapport (I) alors différent de l'unité, est encore justifiée; ce rapport représente en effet une interpolation qui s'exerce seulement

dans une zone étroite de contractions, contractions dont les variations peuvent être considérées, dans ces conditions, comme sensiblement proportionnelles aux quantités de substance active présentes. Nous avons ainsi effectué toute une série de calculs à partir des expériences du Tableau III; les détails et les résultats en sont donnés dans le Tableau IV.

TABLEAU IV
EXPRESSION QUANTITATIVE DE L'ACTION POTENTIALISANTE DU NÉOANTERGAN
VIS À VIS DE L'OCYTOCINE

Les produits des rapports I et II sont présentés ici sous la forme équivalente des rapports de deux produits

Expérience	Néoantergan présent (μ g)	Contractions et quantités d'ocytocine considérées	Valeur des rapports cor- respondants
54	100	C.a/A.c	1.97
	50	E.d/D.e	1.62
	50	E. (a + k)/(A + K).e	1.54
	25	F.e/D.f	1.29
	10	G.d/D.g	1.18
	5	H.i/I.h	0.88
55	100	C.a/A.c	1.80
	100	G.e/E.g	1.72
66	75	D.e/E.d	1.58
82	100	E.b/B.e	2.26
153	100	C.a/A.c	1.79
	100	E.a/A.e	1.89
r68	125	F.g/G.f	2.18
170	50	B. (a + c)/b. (A + C)	1.47
	100	G.i/I.g	1.72
219	80	C.a/A.c	1.74
249	100	D.a/A.c	1.95
	150	E.b/B.c	2.78
250	100	C.a/A.c	1.93
	50	E.f/F.d	1.49
255	50	C.f/F.b	1.54
	50	C.g/G.b	1.28
	100	D.h/H.b	1.89
	100	K.f/F.i	1.66
	120	L.f/F.i	2.38
	100	D.b/B.c	2.00
	200	H.f/F.g	2.92
257	100	B.e/E.b	1.94
	150	C.e/E.b	2.38
	150	C.f/F.b	2.44
258	100	C.a/A.b	2.08
	100	F.d/D.e	1.78
258 bis	100	C.d/D.b	1.88
258 ter	60	G.e/E.f	1.79
260	100	C.a/A.b	1.88
260 bis	100	C.a/A.b	1.79

Les chiffres du Tableau IV apparaissent comme remarquablement constants; il est donc légitime de calculer la moyenne des mesures exécutées en présence d'une même quantité de Néoantergan. Ces moyennes, jointes aux chiffres individuels obtenus au cours de nombreuses mesures isolées, permettent de tracer la courbe de la Fig. 1, qui

se révèle être une droite; avec les coordonnées choisies ici, la pente de cette droite est égale à 0.94.

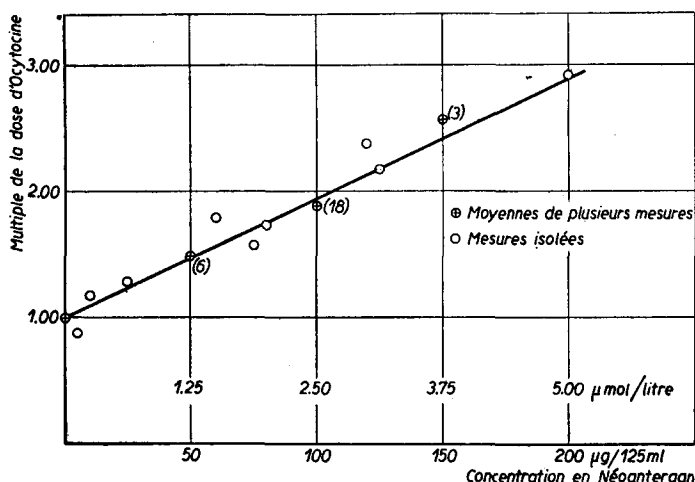


Fig. 1.

Ainsi, de l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus se dégage la loi suivante: La contraction produite par une quantité déterminée d'ocytocine en présence d'une quantité déterminée de Néoantergan, est égale à la contraction produite par un multiple constant de cette quantité d'ocytocine utilisée seule, ce multiple étant lui-même indépendant de la quantité d'ocytocine, et proportionnel à la quantité de Néoantergan.

RÉSUMÉ

L'étude quantitative de l'effet potentialisant du Néoantergan vis à vis de l'action de l'ocytocine sur l'utérus de cobaye montre que, à travers les irrégularités des réponses physiologiques des organes de nombreux cobayes aux diverses doses d'ocytocine, il apparaît une constance remarquable dans l'effet potentialisant de quantités déterminées de Néoantergan, si on considère, en même temps que les contractions obtenues, les doses d'ocytocine correspondantes. Cette constance permet d'énoncer la loi suivante: La contraction produite par une quantité déterminée d'ocytocine en présence d'une quantité déterminée de Néoantergan, est égale à la contraction produite par un multiple constant de cette quantité d'ocytocine utilisée seule, ce multiple étant lui-même indépendant de la quantité d'ocytocine, et proportionnel à la quantité de Néoantergan.

SUMMARY

The potentializing effect of neoantergan with respect to the action of oxytocin on the guinea pig uterus has been studied quantitatively. It has been shown that in spite of the irregular physiological responses of the organs of numerous guinea pigs to various doses of oxytocin, there appears to be a remarkable constancy in the potentializing effect of definite amounts of neoantergan, if along with the contractions obtained, the corresponding doses of oxytocin are taken into consideration. On the basis of this constancy, the following law can be enunciated: The contraction produced by a certain amount of oxytocin in the presence of a certain amount of neoantergan is equal to the contraction produced by a constant multiple of this amount of oxytocin when used alone. This multiple is itself independent of the amount of oxytocin and is proportional to the amount of neoantergan.

ZUSAMMENFASSUNG

Die quantitative Untersuchung des potentialisierenden Effektes des Neoantergans gegenüber der Wirkung des Ocytocins auf den Uterus des Meerschweinchens zeigt, dass — trotz der Unregelmässigkeiten in den physiologischen Reaktionen der Organe von zahlreichen Meerschweinchen auf die verschiedenen Ocytocindosen — der potentialisierende Effekt bestimmter Neoanterganmengen bemerkenswert konstant ist, wenn man gleichzeitig mit den erzielten Kontraktionen die entsprechenden Ocytocindosen berücksichtigt. Auf Grund dieser Konstanz kann das folgende Gesetz ausgesprochen werden: Die Kontraktion, welche durch eine bestimmte Menge Ocytocin in Gegenwart einer bestimmten Menge Neoantergan bewirkt wird, ist gleich der Kontraktion, welche ein konstantes Vielfaches dieser Ocytocinmenge allein bewirkt; dieses Vielfache ist selbst unabhängig von der Ocytocinmenge und der Neoanterganmenge proportional.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ H. CLAUSER, H. MAIER-HÜSER ET CL. FROMAGEOT, *Compt. rend.*, 230 (1950) 879.
- ² H. MAIER-HÜSER, *Biochim. Biophys. Acta*, (1951) (sous presse).
- ³ B. N. HALPERN ET F. WALTHERT, *Compt. rend. soc. biol.*, 139 (1945) 402.
- ⁴ K. JUNKMANN, in ABDERHALDEN *Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden*, Abtl. V, Teil 3 B (1938) 1050.

Reçu le 28 novembre 1950