

Photos A. Rossier

Tiges de Tomate inoculées par *Agrobacterium tumefaciens*, photographies prises 109 jours après l'inoculation. a) Sujet de contrôle, non traité; b) sujet traité pendant 71 jours par l'acide tellurique à 10^{-8} g/ml, sans traitement pendant les 33 derniers jours. L'acide tellurique entraîne l'inhibition définitive du Crown-gall.

	76 jours	109 jours
Inoculés non traités	467	943
Inoculés traités a. tellurique 10^{-4} g/ml	19	323
Inoculés traités a. tellurique 10^{-8} g/ml	0	0

Masse fraîche moyenne des tumeurs (en mg) développées sur des plantes inoculées, traitées ou non, dès après l'arrêt du traitement (76 jours), 33 jours plus tard (109 jours). Les nombres sont si nets qu'ils n'appellent pas d'analyse statistique.

Alors que les plantes inoculées et non traitées présentent toutes de volumineuses tumeurs (Figure 1a) encore capables de doubler leur masse du 76^e au 109^e jour (Tableau), les sujets traités par la solution d'acide tellurique à 10^{-8} g/ml ne montrent aucun développement tumoral le 76^e jour, ni même 33 jours après l'arrêt de tout traitement (Figure 1b).

En revanche, l'effet inhibiteur de la solution à 10^{-4} cesse lorsque le traitement est interrompu et on assiste alors à une reprise de l'activité tumorale: les excroissances du Crown-gall passent ainsi en 33 jours de 19 à 323 mg.

Discussion. Bien que de nombreuses substances se soient montrées capables d'inhiber chez les plantes le dé-

veloppement de tumeurs du Crown-gall, la plupart d'entre elles se révèlent plus ou moins toxiques pour les tissus normaux, c'est le cas des analogues de l'acide ptéroyl-glutamique testés par DE ROPP³⁻⁵.

Nos propres résultats font apparaître l'acide tellurique comme particulièrement efficace: il est capable d'inhiber définitivement toute formation tumorale sans perturber d'une manière notable le développement des plantes.

Cependant des recherches ultérieures seront nécessaires tant pour préciser le mode d'action de cette substance que pour en déterminer la concentration optimale qui se situe entre 10^{-8} et 10^{-4} g/ml.

Summary. Tellurium acid at 10^{-8} g/ml prevents every tumor formation, although allowing a normal development of the treated plants.

G. MENKES †, F. CHODAT, J. NAEF
et F. GAGNEBIN

Station de Botanique expérimentale de l'Université
de Genève, 192, route de Lausanne,
CH-1202 Genève (Suisse), 18 janvier 1971.

³ R. S. DE ROPP, Nature, Lond. 164, 954 (1949).

⁴ R. S. DE ROPP, Science 112, 500 (1950).

⁵ R. S. DE ROPP, Cancer Res. 11, 663 (1951).

Action de l'acide acétylsalicylique sur le système nerveux végétatif

En injectant par voie intraveineuse, chez le chien, une forme soluble d'aspirine: l'acétylsalicylate de lysine^{1,2}, nous avons observé une augmentation du tonus intestinal et une potentialisation des effets du mécholyl. Cette constatation nous a incité à rechercher une éventuelle influence de l'acide acétylsalicylique au niveau du système nerveux végétatif.

1. **Action au niveau de la pupille.** On a suivi la technique de SCHNEIDER³, basée sur la contraction de la pupille. Des souris femelles (de souche Swiss), d'un poids moyen de 20 g ont été réparties en groupes de 10. On a comparé l'ac-

tivité de l'acétylsalicylate de lysine (ASL), de l'acide acétylsalicylique, de l'acide salicylique à la néostigmine. Les produits sont administrés par voie sous-cutanée ou par voie orale. On mesure le diamètre de la pupille à l'aide d'une loupe binoculaire munie d'un micromètre.

¹ L'acétylsalicyl de lysine a été mis à notre disposition par le Laboratoire EGIC.

² E. ARON, B. DELBARRE et J. M. JANKOWSKI, Bull. Acad. natn. Méd. 154, 7 (1970).

³ R. SCHNEIDER, J. Pharm. Pharmac 22, 298 (1970).

Les résultats figurent sur la Figure 1. Bien que les voies d'administration des produits varient, la relation dose/effet est parfaitement mise en évidence. On remarque que l'action de l'ASL est plus importante que celle de l'acide acétylsalicylique et d'autre part que l'acide salicylique est dépourvu d'activité. La durée d'action des produits actifs est supérieure à une heure (Figure 2).

2. *Action au niveau de l'intestin.* Chez 5 chiens, anesthésiés au pentobarbital, à la dose de 40 mg/kg, i.p., on a enregistré simultanément la respiration, la pression artérielle et la motilité intestinale. Le mécholyl a été injecté à la dose de 2 µg/kg, i.v.

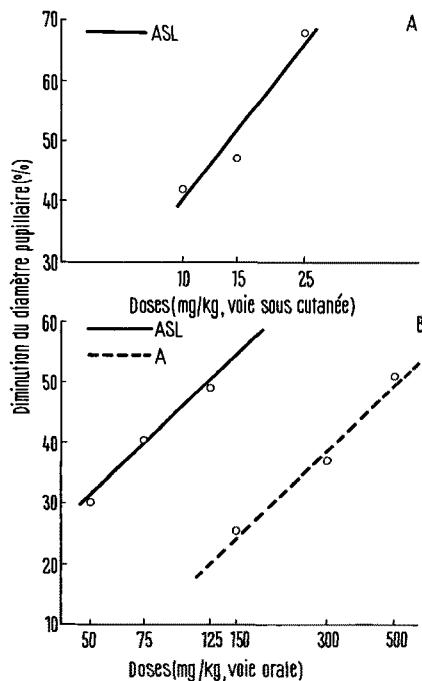


Fig. 1. Diminution du diamètre pupillaire de la souris sous l'action de doses croissantes d'ASL et d'acide acétylsalicylique. En abscisse: doses en mg/kg; en ordonnée: diminution du diamètre pupillaire en %. A) Diminution du diamètre pupillaire 45 min après l'injection par voie sous-cutanée de doses croissantes d'ASL. B) Diminution en % du diamètre pupillaire 45 min après l'administration par voie orale de doses croissantes d'ASL et d'acide acétylsalicylique. L'acide salicylique est sans action à la dose de 300 mg/kg per os.

Nous avons figuré l'un des résultats (Figure 3). On voit que l'injection de l'ASL provoque une augmentation du tonus intestinal. De plus, les actions du mécholyl sont nettement potentialisées. Ces résultats ont été retrouvés chez tous les animaux d'expérience.

3. *Action au niveau de la bronche du cobaye.* Chez le cobaye anesthésié à l'éthylurétane (1,2 g/kg, i.p.), on a provoqué un bronchospasme selon la technique de KONZETZ⁴ modifiée par PARROT⁵, par des injections i.v. de doses d'Ach. à la dose de 10 µg/kg i.v.

L'administration de 20 mg/kg i.v. d'ASL provoque une élévation de la pression artérielle et potentialise les actions

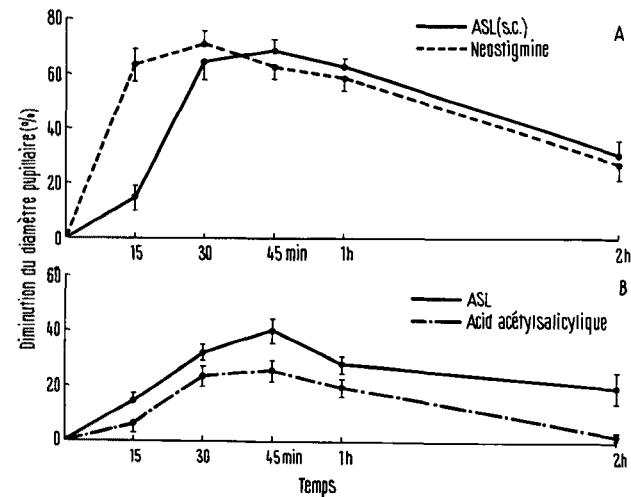


Fig. 2. Activité en fonction du temps, de l'acide acétylsalicylique, de l'ASL et de la néostigmine. En abscisse: temps en heure; en ordonnée: diminution du diamètre pupillaire en %. A) Comparaison de l'activité de l'ASL et de la néostigmine. ASL (25 mg/kg s.c.). Néostigmine (0,06 mg/kg s.c.). B) Comparaison de l'activité de l'acide acétylsalicylique et de l'ASL par voie orale. ASL (75 mg/kg per os). Acide acétylsalicylique (150 mg/kg per os).

⁴ H. KONZETZ et R. ROSSLER, Arch. exp. Path. Pharmak. 195, 71 (1940).

⁵ J. L. PARROT, G. NICOT, C. LABORDE et P. CANU, J. Physiol. Paris 54, 739 (1962).

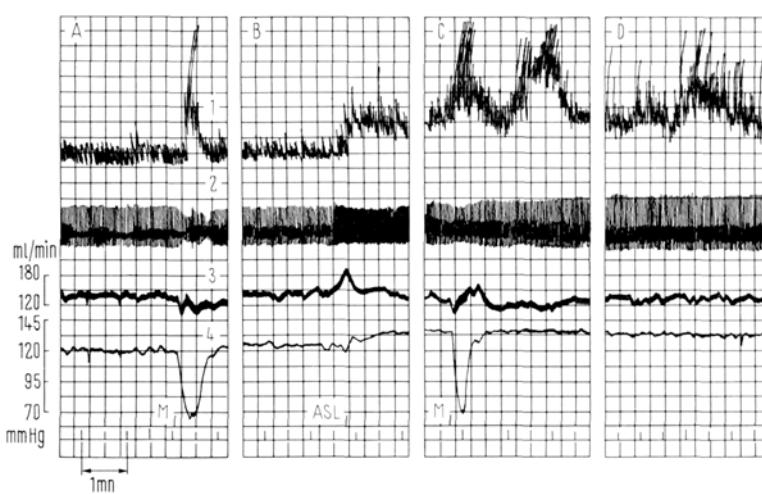


Fig. 3. Action de l'acétylsalicylate de lysine. Chien mâle, 18 kg, anesthésié au pentobarbital (40 mg/kg i.p.)

1. Enregistrement de la motilité intestinale.
 2. Enregistrement de la respiration.
 3. Enregistrement du débit fémoral (ml/min).
 4. Enregistrement de la pression artérielle.
- A) Mécholyl (M) 2 µg/kg i.v. avant acétylsalicylate de lysine (ASL).
- B) Acétylsalicylate de lysine (ASL) 50 mg/kg i.v.
- C) Mécholyl 2 µg/kg i.v. 2½ min après acétylsalicylate de lysine.
- D) 10 min après acétylsalicylate de lysine.

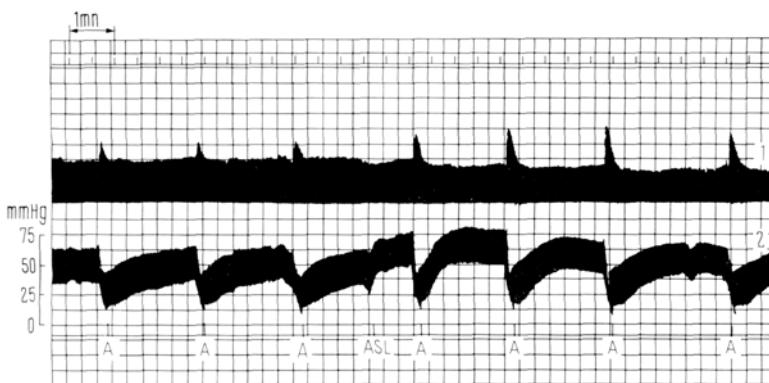


Fig. 4. Cobaye mâle de 600 g.

1. Effet d'une dose de 20 mg/kg d'acétylsalicylate de lysine (ASL) sur le bronchospasme provoqué par 10 µg/kg d'acétylcholine (A). Injections i.v.
2. Enregistrement de la pression artérielle.

de l'Ach., non seulement au niveau des bronches mais aussi sur la pression artérielle (Figure 4).

4. *Action au niveau du cœur et des vaisseaux.* Chez le chien anesthésié au pentobarbital, nous avons observé l'action de l'ASL au niveau des vaisseaux fémoraux en injectant la substance soit dans une veine de la patte antérieure, soit directement dans la collatérale de l'artère fémorale. Le débit sanguin était enregistré à l'aide d'un débitmètre électromagnétique de type Nycotron à la fois au niveau de l'artère et de la veine fémorale. Nous n'avons pas observé de variation durable du débit, bien que les doses atteintes soient de 50 mg/kg par voie i.v. et de 10 mg par voie intraartérielle.

Chez le chien anesthésié au chloralose, après thoracotomie, nous avons placé un capteur de débit (Type Nycotron) autour de l'artère coronaire commune. En utilisant des doses de 50 mg/kg i.v., nous avons observé une augmentation transitoire du débit coronaire mais pas de modification de la pression artérielle ni de la fréquence cardiaque.

Discussion. Nos résultats incitent à conférer à l'acide acétylsalicylique une activité comimétique tout au moins au niveau de la pupille, de l'intestin et des bronches. Afin de rechercher si cette propriété n'était pas de type anticholinestérasique, nous avons eu recours à des tests cinétiques. Ces expériences, menées *in vivo*, n'ont pas montré de variations du taux des cholinestérases. Récemment, SCHNEIDER a proposé la variation du diamètre de la pupille de la souris comme test d'activité anticholinestérasique *in vivo*. Cette technique nous a donné d'excellents

résultats et plaide pour l'activité anticholinestérasique de l'acide acétylsalicylique. De plus, les techniques histochimiques semblent prouver que l'acide acétylsalicylique agit au niveau des pseudo-cholinestérases situées dans les parois des vaisseaux cérébraux du rat⁶.

Résumé et conclusion. Nos recherches expérimentales, favorisées par l'utilisation de l'acétylsalicylate de lysine (ASL), aspirine soluble et injectable, aboutissent à la conclusion que l'acide acétylsalicylique a une action parasympathicomimétique au niveau de la pupille de la souris, de l'intestin du chien et de la bronche du cobaye.

Summary. Our experiments, made possible by the utilisation of the injectable acetyl-salicylate lysine salt solution, lead us to conclude that acetyl-salicylique acid has a parasympathicomimetic action on the pupil of the mice, on the intestine of the dog and on the bronchi of the guinea-pig.

B. DELBARRE et E. ARON
avec la collaboration technique de
G. DUMAS et A. CHATELUS

*Clinique Médical de la Faculté de Médecine,
2bis Boulevard Tonnellé, F-37 Tours (France),
11 février 1971.*

⁶ B. DELBARRE, G. DELBARRE et P. JOBARD, (Experientia 27, 129 (1971).

Etude histochimique de l'action de l'acide acétylsalicylique sur les pseudo-cholinestérases du cerveau du rat

L'introduction en thérapeutique d'une forme d'aspirine soluble, l'acétylsalicylate de lysine¹, nous a permis d'étudier son activité sur les cholinestérases au niveau du cerveau du rat. En effet, lors d'une étude pharmacologique de l'aspirine, nous avons mis en évidence certaines actions parasympathicomimétiques qui autorisaient à évoquer une activité anticholinestérasique².

Matériel et méthode. Nous avons utilisé des rats mâles de souche Charles River, d'un poids variant entre 200 et 400 g. Nos expériences ont porté sur 20 rats. L'animal est anesthésié avec du pentobarbital à la dose de 40 mg/g par voie intrapéritonéale. Par la carotide, nous perfusons une solution isotonique de Na₂SO₄ (16,7 g/l) suivie d'une solution isotonique de Na₂SO₄ contenant du formol à 10% (36% p/v).

Le cerveau est alors rapidement prélevé et placé dans une solution isotonique de Na₂SO₄-Formol 10% (36% p/v) pendant 4 h à la température de 4°C. Le cerveau est ensuite lavé à l'eau distillée puis déposé dans une solution d'éthanol à 20% pendant au moins 24 h.

La méthode de mise en évidence des cholinestérases est celle de KOELLE-FRIEDENWALD³. L'incubation est de 2 h à 37°C à pH 5,5. Les substances que nous avons utilisées sont les suivantes: la butyrylthiocoline (Koch-Light Laboratories Ltd) qui révèle spécifiquement l'activité des pseudocholinestérases⁴. L'acétylthiocoline (Koch-Light Laboratories Ltd) qui met en évidence les cholinestérases vraies et les pseudo-cholinestérases. L'iso-OMPA = Tetra-isopropylpyrophosphoramidé (Koch-Light Laboratories Ltd), inhibiteur spécifique de l'activité des pseudo-cho-