

COURS SUPÉRIEUR D'ANESTHÉSIE

1952-1953

Professeur P. MOULONGUET : Introduction.

Professeur Wesley BOURNE : Enzymes et évolution.

Professeur Léon BINET : La réanimation.

M. BURSTEIN : La régulation du tonus artériel.

Daniel BARGETON : Le contrôle de la ventilation pulmonaire.

C. HEYMANS (Gand) : Les chimio-récepteurs en anesthésie.

C. HEYMANS (Gand) : Réviviscence des centres nerveux après arrêt de la circulation sanguine.

L. AMIOT : Les théories de l'anesthésie.

D. BRILLE : Étude de la fonction respiratoire en vue de la chirurgie thoracopulmonaire.

J. CHATEAUREYNAUD : L'anesthésie en chirurgie thoracique chez l'enfant.

N. DU BOUCHET et B. LATSCHA : Enregistrements électrocardiographiques au cours de la chirurgie du cœur.

Jean LE BRIGAND . Les facteurs de gravité dans la chirurgie des maladies cardiaques congénitales et acquises.

G. DELAHAYE : L'anesthésie dans les opérations cardiaques et les différentes interventions pour cyanose congénitale.

J. BOUREAU : L'anesthésie en psychiatrie.

M.-J. DALEMAGNE et E. PHILIPPOT (Liège) : La déconnexion neuro-musculaire.

J. CHEYMOL : Promenade parmi les curares de synthèse.

René HAZARD : Bases pharmacodynamiques de l'utilisation de la procaine en chirurgie.

X Jean BAUMANN : Choc opératoire.

X A. MONSAINGEON : Action des surrénales sur le métabolisme de l'opéré.

X J. GOSSET : Eau, électrolytes et réanimation.

M. LEGRAIN : L'insuffisance rénale aiguë post-opératoire.

X J. LASSNER : Le métabolisme du potassium, ses modifications chez les opérés.

J.-P. SOULIER : Indications et emploi des anticoagulants dans les suites opératoires et le post-partum.

X J. MOULLEC : Les accidents de la transfusion.

J. SCHNEIDER : Électro-encéphalographie et anesthésie.

Ernest KERN : L'hypotension contrôlée en pratique anesthésiologique.

A. JUVENELLE : Études expérimentales sur le refroidissement thérapeutique.

BASES PHARMACODYNAMIQUES DE L'UTILISATION DE LA PROCAÏNE EN CHIRURGIE

par René HAZARD

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

Découverte en 1905 par Einhorn, la procaïne s'est aussitôt montrée un anesthésique local précieux : peu toxique, très maniable, réalisant une bonne anesthésie en profondeur sinon en surface.

Pendant une quarantaine d'années, aucune de ses autres propriétés n'a semblé attirer l'attention. Leriche le premier a démontré son utilité dans le traitement des entorses et dans un domaine plus nouveau, comme inhibiteur du sympathique vasculaire et inhibiteur ganglionnaire. Ameuille et Dos Ghali préconisèrent ensuite son emploi dans le traitement de l'asthme et des dyspnées.

Ces nouvelles applications regurent bientôt une explication d'ordre expérimental, les pharmacologistes démontrant que la procaïne se comportait comme un ganglioplégique, un sympatholytique de conduction, un curarisant, etc... Les chirurgiens devaient à leur tour tirer parti de ces propriétés qu'ils estimaient précieuses et en étendre l'application à l'anesthésie et au traitement de bien des affections d'ordre chirurgical.

Il ne s'agit donc pas de leur apprendre ce qu'ils savent déjà au moins dans l'essentiel, mais de leur montrer les bases expérimentales sur lesquelles reposent les applications journalières d'un produit aux multiples activités pharmacodynamiques.

Nous étudierons :

1) les actions générales de la procaïne qui, en dehors de l'activité anesthésique locale, mènent à des applications thérapeutiques, notamment en chirurgie : ce sera le chapitre le plus important ;

2) l'antagonisme réciproque entre procaïne et sulfamides ;

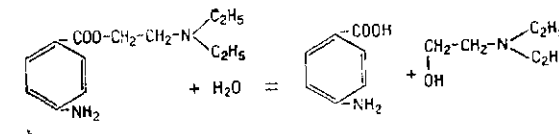
3) les rapports entre l'action et la constitution de la procaïne, étude limitée aux produits d'intérêt pratique ;

4) les conditions de l'hydrolyse de la procaïne et les applications que l'on en peut faire à l'étude du fonctionnement hépatique.

I. — ACTIONS GÉNÉRALES DE LA PROCAÏNE

1° Toxicité

Ce que l'on dénomme généralement procaïne est à la vérité le chlorhydrate de la procaïne, ester para-aminobenzoïque du diéthylamino éthanol.



Cet ester est facilement dédoublable par le sang (on y reviendra au chapitre IV) en donnant de l'acide para-aminobenzoïque et du diéthylamino éthanol, tous les deux sans grande activité physiologique. L'acide para-aminobenzoïque est éliminé sous forme de combinaison acétylée. Ce dédoublement de la procaïne lui fera donc perdre sa toxicité dans les limites où l'opérateur laissera à l'organisme le temps de l'effectuer. C'est assez dire que la voie d'administration et le rythme de l'injection de la procaïne jouent ici un rôle capital.

Chez divers animaux de laboratoire, la procaïne se montre de 13 à 110 fois plus toxique par la voie intraveineuse que par la voie sous-cutanée. La dose mortelle par kg chez la souris est par la voie veineuse de 0,05 g ; par la voie sous-cutanée de 0,87 g ; chez le cobaye respectivement de 0,005 g et 0,55 g. La paralysie respiratoire est produite chez le lapin avec 0,005 g par kg par la voie sous-arachnoïdienne, et 0,03 g par la voie intraveineuse ; 0,40 g par la voie sous-cutanée.

En ce qui concerne le rythme de l'injection, on a constaté que le chat supporte l'injection d'une dose mortelle toutes les dix minutes et plusieurs doses mortelles si elles sont suffisamment espacées.

L'espacement des injections permet à l'animal de tolérer au total des doses 10 fois supérieures à celle qui provoquerait la mort si elle était injectée en une seule fois.

L'hydrolyse de la procaïne se fait surtout dans le foie qui peut détruire en 10 minutes la moitié de la dose mortelle.

Chez l'homme, on peut injecter par la voie intraveineuse :

0,05 g en 75 secondes,

0,10 g en 2 minutes 1/2,

0,15 à 0,20 en 5 à 7 minutes,

0,75 à 1,50 g en 9 à 10 heures.

Le pouvoir de détoxication varie suivant les individus. La toxicité de la procaïne est aussi — fait assez général — d'autant plus grande que la solution est plus concentrée pour une même quantité de produit.

L'activité de la procaïne est expérimentalement diminuée lorsque sa solution est additionnée de glucose. Lorsqu'on utilise en

chirurgie la procaïne dissoute dans le sérum glucosé, la toxicité mais aussi l'activité en sont diminuées.

2° Système nerveux central

Les doses faibles de procaïne produisent un certain degré d'inhibition des centres thermorégulateur, vasomoteur, respiratoire. L'hypotension d'origine centrale se double d'un effet périphérique vasculaire et l'atteinte du centre respiratoire est complétée, aux doses élevées, par la paralysie du diaphragme et des intercostaux.

Les doses toxiques déclenchent de véritables convulsions que l'on peut combattre par l'action sédative centrale des barbituriques.

La procaïne, si elle peut préparer à l'anesthésie générale, n'est pas elle-même un anesthésique général. Les chirurgiens lui attribuent une action analgésique centrale capable de diminuer les doses de morphine nécessaires. Des expériences faites chez l'homme ont montré qu'elle diminuait la douleur provoquée loin du point d'injection, mais guère plus que ne le fait l'acide acétylsalicylique. Chez l'animal, on ne peut démontrer aucune action analgésique centrale.

3° Système nerveux autonome

Déposée au niveau des ganglions du système parasympathique ou sympathique, ou injectée à dose élevée par la voie intraveineuse, la procaïne se comporte comme un ganglioplégique, coupant la conduction au niveau des ganglions, en laissant les terminaisons post-ganglionnaires plus ou moins sensibles à leurs excitants habituels.

PARASYMPATHIQUE - PARASYMPATHOMIMÉTIQUES.

La procaïne rend le vague inexcitable au niveau de son centre bulbaire, sur son trajet et au niveau du cœur. L'effet indirect d'excitation vagale (bradycardie réflexe) que déclenche l'hypertension adrénalinique est supprimé par la procaïne.

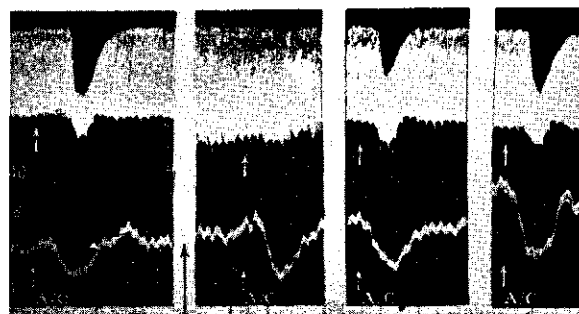


FIG. 1. — Action de l'acétylcholine sur l'oreillette et sur la pression artérielle du chien ; d'abord (1^{er} tracé) à l'état normal, puis (2^e tracé) après injection de procaïne. Lorsque celle-ci se détruit, l'action de l'acétylcholine reparait progressivement sur le cœur (3^e et 4^e tracés).

Le vague est de même paralysé au niveau des bronches.

L'excitabilité d'autres nerfs parasympathiques est elle aussi diminuée : corde du tympan (diminution du débit de la glande sous-maxillaire) ; moteur oculaire commun (mydriase).

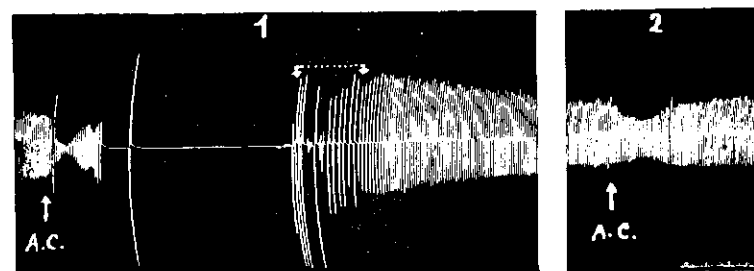


FIG. 2. — L'acétylcholine produit chez le lapin (tracé 1) une apnée importante ; la respiration ne redevient normale qu'après quelques inspirations provoquées. En présence de procaïne, l'acétylcholine (en 2) diminue à peine l'amplitude de la respiration sans en modifier le rythme.

L'intermédiaire chimique de l'excitation de nerfs cholinergiques, l'acétylcholine, voit ses effets très amoindris en général par la procaïne. Ses effets muscariniques le sont sur le cœur (fig. 1), les bronches (fig. 2), l'intestin ; mais ils persistent sur la pression artérielle. Les effets nicotiniques, hypertenseurs, qu'elle manifeste surtout en présence d'atropine, sont supprimés ou inversés par la procaïne. Ces actions antiacétylcholiniques de la procaïne contrastent avec le fait qu'elle inhibe la cholinestérase du sang.

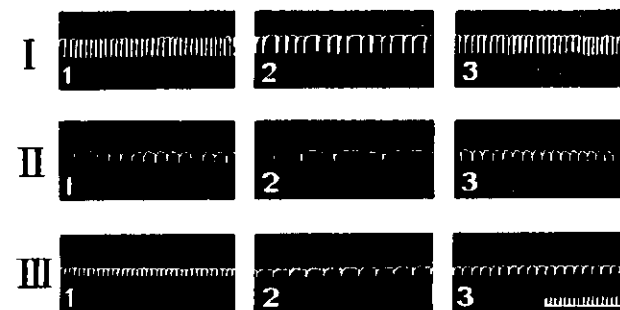


FIG. 3. — Sur le poumon isolé, la procaïne combat l'action des constricteurs des bronches.

- I. — 1, tracé normal. 2, après acétylcholine. 3, après acétylcholine en présence de procaïne.
 II. — 1, tracé normal. 2, après pilocarpine. 3, après pilocarpine en présence de procaïne.
 III. — 1, tracé normal. 2, après histamine. 3, après histamine en présence de procaïne.

Les effets d'autres parasympathomimétiques sont également diminués ou supprimés par la procaïne : elle combat les effets contracturants de la pilocarpine sur les bronches (fig. 3), et les

diverses actions de l'ésérine : contracturante sur les bronches, l'intestin, excitante sur le muscle strié, dépressive sur le cœur (fig. 4).

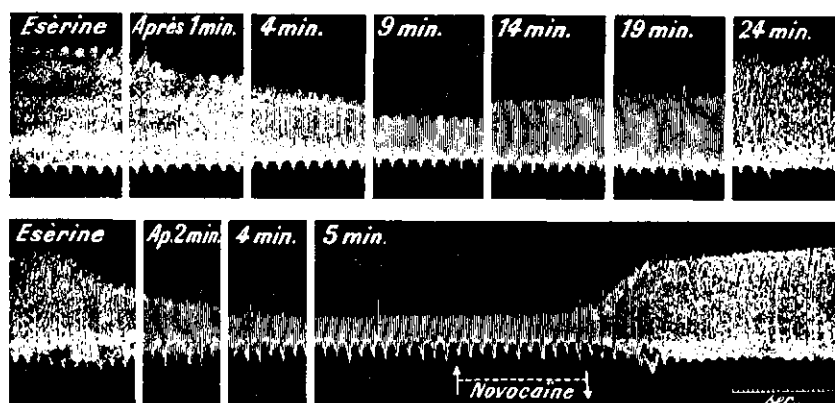


FIG. 4. — Action de l'ésérine sur l'oreille. Tracé du haut à l'état normal, tracé du bas en présence de procaine (novocaïne), celle-ci supprime l'action inhibitrice de l'ésérine.

SYMPATHIQUE ET SYMPATHOMIMÉTIQUES.

La procaine coupe également la conduction au niveau des ganglions sympathiques comme le montrent les expériences faites

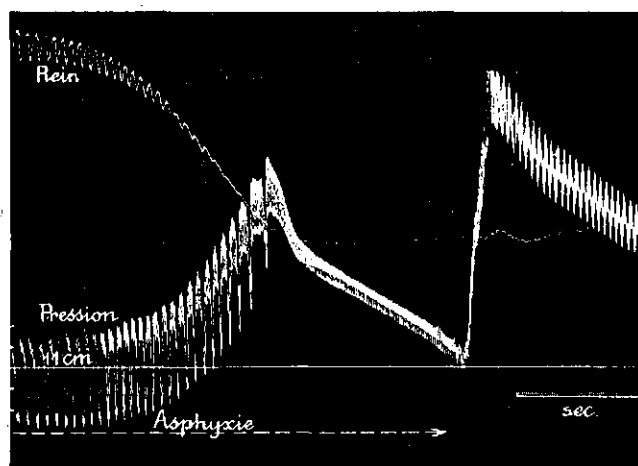


FIG. 5. — L'asphyxie provoque des troubles vaso-moteurs importants : hypertension, vasoconstriction rénale. Une décharge d'adrénaline se fait secondairement quand on rétablit la respiration artificielle.

sur le ganglion cervical supérieur du chat et le sympathique lombaire.

Cette action ganglioplégique fait comprendre qu'elle empêche la formation de l'adrénaline lorsque celle-ci comporte une excita-

tion préganglionnaire ou ganglionnaire (excitation du splanchnique, asphyxie) (fig. 5 et 6) qu'elle laisse se manifester l'hyperadréna-

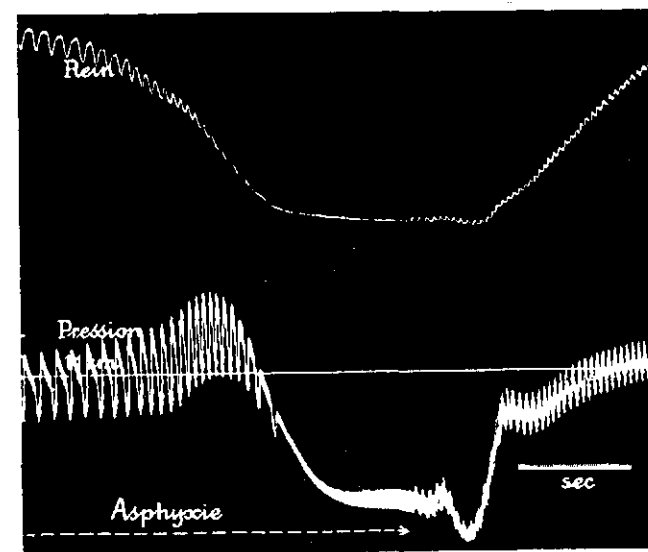


FIG. 6. — (Suite de la fig. 5). En présence de procaine, les troubles vaso-moteurs provoqués par l'asphyxie sont beaucoup moins marqués et la décharge d'adrénaline secondaire est très faible.

némie d'origine post-ganglionnaire comme celle que provoque le chlorure de potassium (fig. 7) et quelle augmente les effets hypertenseurs, hyperglycémiant de l'adrénaline lorsqu'elle est injectée.

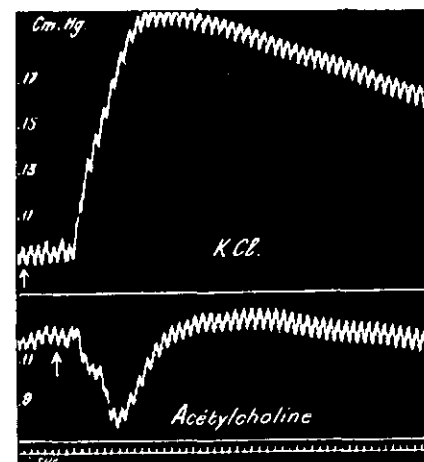


FIG. 7. — En présence de procaine le chlorure de potassium donne encore de l'hypertension artérielle alors que l'acétylcholine voit ses effets nicotiniques hypertenseurs (l'animal est atropinisé) inversés.

POISONS NICOTINIQUES.

La double action ganglioplégique parasympathique et sympathique de la procaine se traduit par la suppression qu'elle entraîne

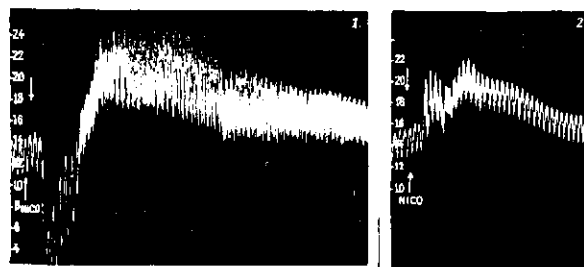


FIG. 8. — La nicotine produit (en 1) des troubles vasculaires très marqués ; ses effets sont très diminués (en 2) en présence de procaine.

de tous les effets de la nicotine sur le cœur et les vaisseaux (fig. 8) ; la respiration, les muscles striés, l'intestin, de même que l'hyperglycémie et l'hyperkaliémie qu'elle provoque.

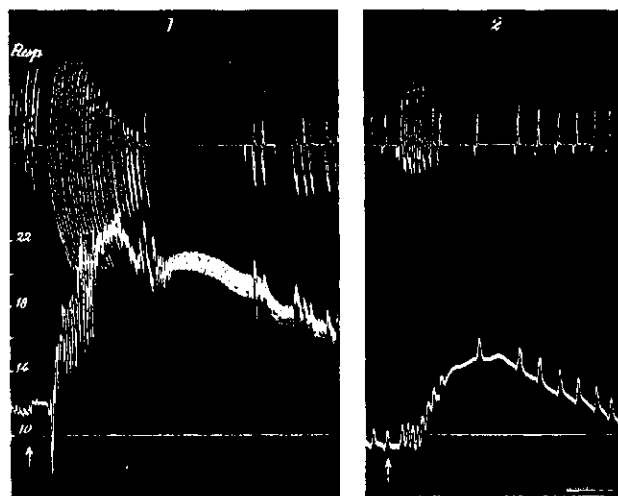


FIG. 9. — La lobéline provoque (en 1) polypnée puis apnée passagère et une forte hypertension artérielle ; en présence de procaine (en 2) elle n'exerce plus que des effets atténués.

D'autres substances nicotiniques voient également leurs effets très amoindris et, à dose suffisante, supprimés par la procaine : ce sont la lobéline (fig. 9) et l'hordénine (fig. 10).

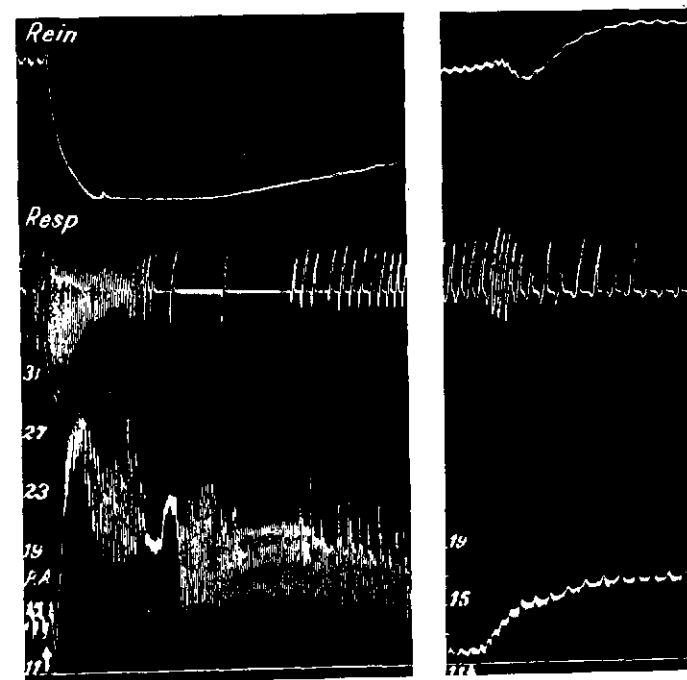


FIG. 10. — L'hordénine injectée seule (tracé de gauche) donne vasoconstriction rénale, polypnée suivie d'apnée passagère, hypertension artérielle. En présence de procaine elle n'agit plus guère (tracé de droite).

4° Cœur et vaisseaux

Cœur. — Aux doses thérapeutiques, la procaine ne produit guère d'autre effet cardiaque perceptible qu'une légère accélération.

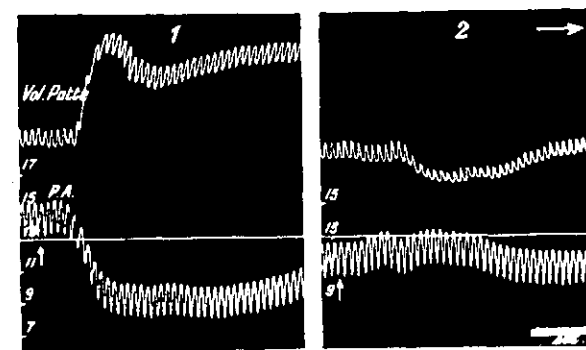


FIG. 11. — La procaine n'exerce plus d'action vasodilatatrice quand les vasoconstricteurs sont paralysés par les sympatholytiques. En 1 : volume de la patte d'un chien et tracé de pression artérielle, la procaine donne de la vasodilatation ; en 2 : en présence d'yohimbine, l'action de la procaine sur les vaisseaux est sensiblement nulle.

Expérimentalement, elle coupe la conduction des nerfs extrinsèques du cœur, l'isolant comme le fait la spartéine de l'influence du vague et du sympathique ; elle ralentit la conduction au niveau du faisceau de His ; enfin, comme la quinidine, elle allonge ou rétablit la période réfractaire du cœur. Aussi la procaine est-elle un antifibrillant énergique, capable d'empêcher la syncope cardiaque adrénalino-chloroformique, la fibrillation ventriculaire par excitation électrique. Ces actions protectrices du cœur sont utilisées en chirurgie ; elles vont se trouver exaltées dans la procainamide.

Les doses toxiques provoquent, après une phase d'accélération, le ralentissement du cœur et finalement son arrêt en systole.

Vaisseaux. - La procaine abaisse la pression artérielle par effet central (inhibition du centre vasomoteur) et périphérique : elle supprime le tonus vasoconstricteur des vaisseaux. Sympatholytique de conduction (fig. 11), elle n'est pas cependant adrénolytique, mais plutôt à un certain degré adrénalinotonique. Elle inhibe les réflexes sino-carotidiens.

5° Muscles striés

La procaine est antitonique, anticontracturante. Elle supprime, en effet, la rigidité de décérébration, la subordination ; elle s'oppose aux effets excitants sur le muscle de la caféine, de l'acétylcholine, de l'ésérine, de la nicotine. Diverses hypothèses ont été soutenues au sujet du mécanisme de cette action inhibitrice. Il est tentant de la rapporter à une action directe sur l'excitabilité neuro-musculaire car, sur le muscle isolé, elle élève la chronaxie du muscle et abaisse celle du nerf.

6° Muscles lisses

Son action directe sur le muscle lisse (intestin, utérus) peut varier suivant les concentrations, mais elle combat les effets des contracturants de la fibre lisse : acétylcholine, ésérine, pilocarpine. Elle est donc spasmodolytique.

7° Actions secondaires

La procaine est un antihistaminique faible sur les bronches. Son injection intraveineuse produit la diurèse. Elle diminue le métabolisme général (action antioxygène).

Applications thérapeutiques de la procaine en chirurgie

Anesthésique local, la procaine exerce des actions ganglioplégique, sympatholytique, antifibrillante, anticontracturante, dont la médecine et la chirurgie tirent le meilleur parti. Nous n'insisterons pas ici sur son emploi comme anesthésique proprement dit en chirurgie par application locale, régionale, sacrée ou épidurale et rachidienne, ni sur les bons effets que l'on en tire en médecine dans le traitement de l'asthme et des dyspnées, des artérites, des sympathalgies, des spasmes vasculaires d'origine diverse.

Nous ne développerons ici que les applications de ses diverses propriétés à la chirurgie :

1) COMME ADJUVANT DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE.

La procaine injectée par la voie intraveineuse facilite la narcose et diminue la quantité d'anesthésique ou de morphine habituellement nécessaire, stabilise le système nerveux autonome, atténue les réflexes, protège le cœur. On l'utilise pour produire une anesthésie de base par association avec le penthiobarbital (pentotal), en perfusant lentement une solution diluée de procaine, (1 g pour 1.000 de sérum glucosé) que l'on additionne de penthiobarbital.

2) POUR PRODUIRE L'ANALGÉSIE POST-OPÉRATOIRE.

Après l'opération, la procaine donne l'amnésie, diminue l'intensité et la fréquence des vomissements, assure la régularité du pouls et de la respiration ; elle donne une diurèse abondante.

3) UTILISATION DANS DIVERSES AFFECTIONS CHIRURGICALES.

Par infiltration au niveau des ligaments, des articulations, ou par injection, la procaine est utilisée dans le traitement des traumatismes, des entorses, des brûlures et gelures ; dans les fractures, son action vasodilatatrice accélérerait la formation de cal ; elle lutte contre le choc. L'infiltration procainique du mésentère lèverait l'occlusion mécanique de l'intestin.

Contre-indications.

Les malades sensibles à ses effets locaux peuvent être reconnus par une épreuve préalable (intradermo-réaction avec une goutte de la solution à 1 p. 100).

On évitera son emploi chez les hépatiques et les rénaux. Certains anesthésistes estiment qu'elle est incompatible avec la néostigmine (prostigmine) ou l'ésérine. Cette dernière inhibe l'estérase qui provoque l'hydrolyse de la procaine et devrait rendre celle-ci plus efficace, mais, d'autre part, la procaine combat les effets de l'ésérine.

Incidents et accidents provoqués.

Il convient de manier toujours la procaine avec une certaine prudence : les incidents et accidents qu'elle peut provoquer proviennent non pas tant des susceptibilités individuelles que l'on peut rencontrer que des fautes de technique ou de posologie que l'on peut commettre.

Il faut bien se rappeler que la procaine n'est exempte de toxicité que pour autant qu'on laisse à l'organisme le temps de la détruire. Le rythme de l'injection par la voie d'administration choisie demande à être soigneusement réglé.

Bien des accidents ont été provoqués par l'insuffisance des

repères anatomiques qui doivent être utilisés lorsque l'on fait des infiltrations profondes. Il faut surveiller les effets produits : lorsqu'on la met en contact du ganglion stellaire, elle doit provoquer l'apparition du syndrome de Claude Bernard-Horner (myosis, enophtalmie, rougeur de la face) ; au niveau des membres, elle produit leur réchauffement avec vaso-dilatation. En cas de traumatisme, elle fait disparaître la contracture, la douleur, l'impotence fonctionnelle.

Il faut souligner que ses effets sont plus prolongés que l'anesthésie locale qu'elle produit, qu'ils peuvent se propager d'un membre à l'autre et qu'ils sont renouvelables.

Les petits accidents observés témoignent déjà d'une atteinte du système nerveux central et du système nerveux autonome : vertiges avec bourdonnement d'oreille, petit état d'ébriété, tendance aux nausées, mydriase ; aux troubles mentaux (anxiété, confusion) s'ajoutent parfois l'agitation et les tremblements.

Les troubles cutanés dits de sensibilisation que certains auteurs ont attribués à la fonction $-\text{NH}_2$ en para de la procaïne, s'observent avec des anesthésiques voisins sans $-\text{NH}_2$.

Les accidents véritables peuvent être de trois ordres : 1) l'atteinte du centre bulbaire de la respiration rend celle-ci superficielle puis difficile. 2) l'inhibition du centre vasomoteur et la vasodilatation périphérique donnent hypotension et bradycardie et peuvent entraîner le collapsus circulatoire et cardiaque. 3) l'hyperexcitabilité d'origine centrale entraîne les crises épileptiformes, convulsives ; elle peut précéder la paralysie avec coma.

Le traitement comporte la mise en œuvre d'excitants pour combattre les troubles respiratoires et vasomoteurs (caféine, camphre, éphédrine) ; la respiration artificielle, l'oxygène- et la carbogénéthérapie s'imposent parfois. Les accidents convulsifs cèdent à l'action des barbituriques.

II. — PROCAÏNE ET SULFAMIDES

En tant que dérivé de l'acide para-aminobenzoïque la procaïne empêche les sulfamides d'exercer leur action bactériostatique. Lorsqu'une culture microbienne est arrêtée par la présence de sulfamides, l'addition de procaïne en assure la reprise.

Mais l'antagonisme entre sulfamides et procaïne est réciproque en ce sens que les sulfamides empêchent la procaïne d'exercer ses effets anesthésiques locaux. La démonstration en a été faite de diverses manières : a) sur la cornée du lapin : le sulfanilamide agissant par ingestion, injection ou effet local diminue considérablement l'effet anesthésique de la procaïne ; d'autres corps voisins comme la butacaïne (butelline*), la larocaïne*, la tétracaïne (pantocaïne*) conservent leur activité en présence du sulfanilamide : l'action antiprocaïne des sulfamides est assez spécifique ; b) sur l'oreille du lapin : l'excitation du nerf vaso-dilatateur donne normalement une réaction motrice assez vive : cette réaction disparaît sous l'influence de la procaïne ; elle reparaît quand la procaïne agit en présence de sulfanilamide ; c) sur le tissu sous-cutané du

lapin et de l'homme, l'addition de sulfamides solubles aux solutions de procaïne diminue l'action anesthésique de celle-ci à la fois en intensité et en durée (fig. 12) ; d) chez l'homme il en est de même :

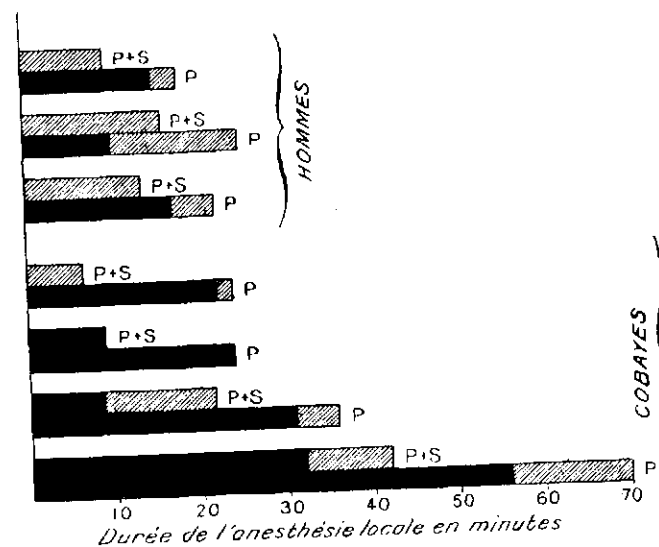


FIG. 12. — Le sulfanilamide rend chez le cobaye et chez l'homme l'anesthésie locale provoquée par la procaïne incomplète et peu durable. (En trait plein l'anesthésie totale ; en trait hachuré l'anesthésie incomplète).

la procaïne ne donne plus qu'une anesthésie incomplète à la face interne du bras par exemple, en présence de sulfamides, et la durée de cette anesthésie est abrégée (fig. 12).

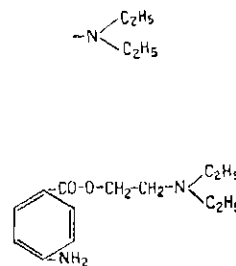
III. — RAPPORT ENTRE L'ACTION ET LA CONSTITUTION DE LA PROCAÏNE

Nous n'envisageons ici que trois types de modifications apportées à la formule de la procaïne : celles qui portent sur le $-\text{NH}_2$ en para, sur la fonction ester $-\text{COO}-$ et sur l'amine.

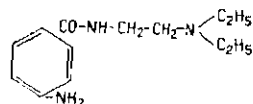
1) Si l'on remplace le $-\text{NH}_2$ en para par le groupement éthoxy $-\text{OC}_2\text{H}_5$, on obtient la paréthoxycaine (maxicaïne*).

Ce produit montre une action anesthésique locale de

deux à trois fois plus forte que celle de la procaïne et qui se développe en surface aussi bien qu'en profondeur. Il n'est pas vasodilatateur ni antisulfamide.



2) Le passage de la fonction $-\text{COO}-$ à la fonction amide $-\text{CONH}$ c'est-à-dire le remplacement de l'O par $-\text{NH}$, exalte certaines propriétés de la procaine et en diminue d'autres.



La procaïnamide (pronestyl*) n'étant plus un ester n'est plus hydrolysable rapidement dans l'organisme. Son action anesthésique locale est faible. Elle n'excite pas le système nerveux central, et inhibe le système nerveux autonome au niveau de ses ganglions moins fortement que ne le fait la procaine. Son action hypotensive est moins marquée. Ses effets principaux s'exercent sur le cœur : l'action antifibrillante de la procaine est renforcée par le passage à la fonction amide. La procaïnamide combat la fibrillation produite par l'excitation électrique directe du myocarde, empêche la syncope que l'adrénaline déclenche en présence du chloroforme et du cyclopropane. Elle aurait sur la quinidine l'avantage de n'être pas un dépressur du cœur ; mais son action hypotensive doit être surveillée.

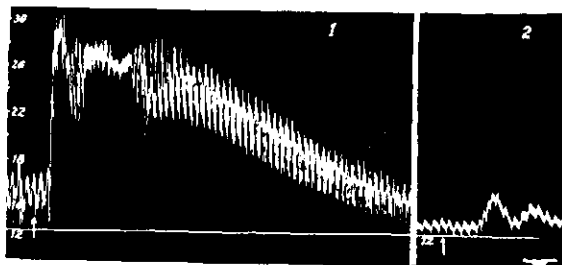
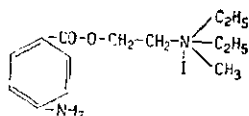


FIG. 13. — L'iodométhylate de procaine produit (en 1) une forte hypertension artérielle ; en présence de procaine (en 2) il n'exerce plus sensiblement d'effet sur la pression.

3) La fixation de l'iodure de méthyle sur la fonction amine tertiaire de la procaine c'est-à-dire le passage à l'ammonium quaternaire (iodométhylate de procaine) renforce l'effet curarisant de



la procaine mais la transforme en corps nicotinique, excitant d'abord les ganglions autonomes (hypertension, que supprime la procaine) (fig. 13) puis les paralysant. Cet iodométhylate n'a, semble-t-il, qu'un intérêt théorique.

IV. — HYDROLYSE DE LA PROCAÏNE. ÉPREUVE DE LA PROCAÏNESTÉRISE

La procaine, on l'a vu ci-dessus, peut s'hydrolyser en redonnant ses éléments formateurs, l'acide para-aminobenzoïque et le diéthylamino éthanol. Cette hydrolyse se fait rapidement en milieu alcalin ; elle s'opère aussi en présence du sang. L'intérêt qui s'attache à la rapidité plus ou moins grande de cette hydrolyse a fait rechercher les moyens de caractériser et de séparer la procaine de l'acide *p*-aminobenzoïque qu'elle engendre. Une réaction colorimétrique inspirée de celle de Marshall pour les sulfamides permet de doser l'acide formé par contact *in vitro* d'une quantité définie de procaine avec du sang humain. On opère sur 1 cm³ de sérum (sans fluorure, ni oxalate, ni citrate), on le porte à 37° à l'étuve et on l'additionne de 1 cm³ de solution de procaine à 1 p. 10.000. Après un *temps de contact* qui sera précisé ci-dessous, on ajoute 14 cm³ d'eau, 4 cm³ d'une solution d'acide trichloracétique à 15 p. 100 ; on mélange et filtre ; 10 cm³ du filtrat (correspondant à 0,5 cm³ de sérum) sont additionnés, de 3 minutes en 3 minutes, en agitant

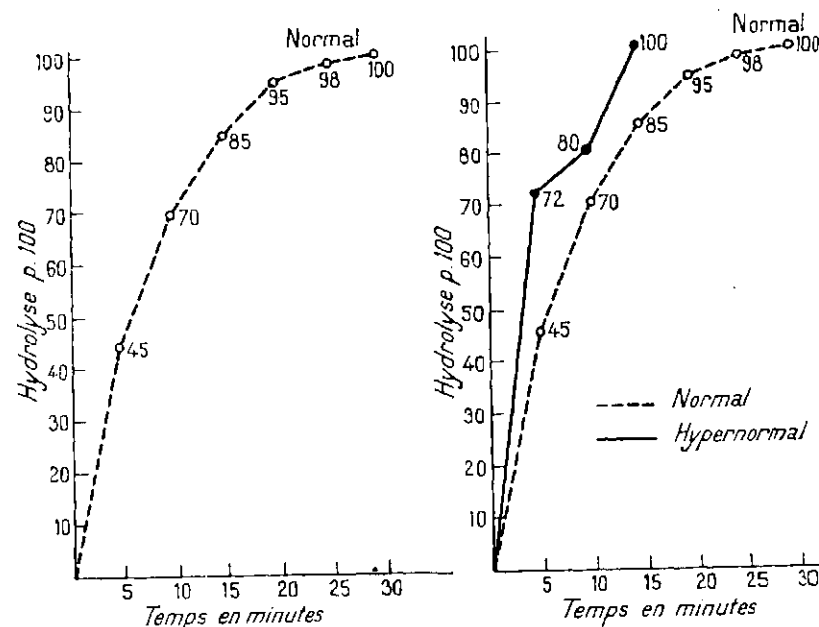


FIG. 14. — Courbes de l'hydrolyse de la procaine. En ordonnées les pourcentage d'hydrolyse ; en abscisses des temps.
A gauche : tracé normal ; à droite : hydrolyse accélérée.

chaque fois, de 1 cm³ de solution de nitrile de sodium à 1 p. 1.000, de 1 cm³ de solution de sulfamate de sodium à 5 p. 1.000 et de 1 cm³ de solution d' α -naphtyldiéthyl propylène diamine à 1 p. 1.000. On attend 30 minutes pour laisser se développer complètement la coloration. On ajoute 5 cm³ d'éther éthylique, 2 cm³ de lessive de

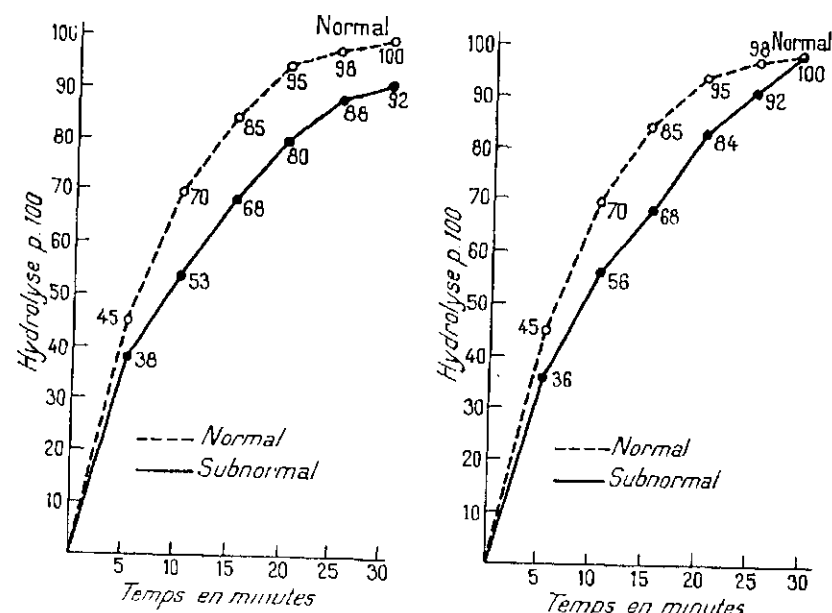


FIG. 15. — Courbes d'hydrolyse de la procaine subnormale; même indications que pour la figure 14. En pointillé la courbe normale témoin.

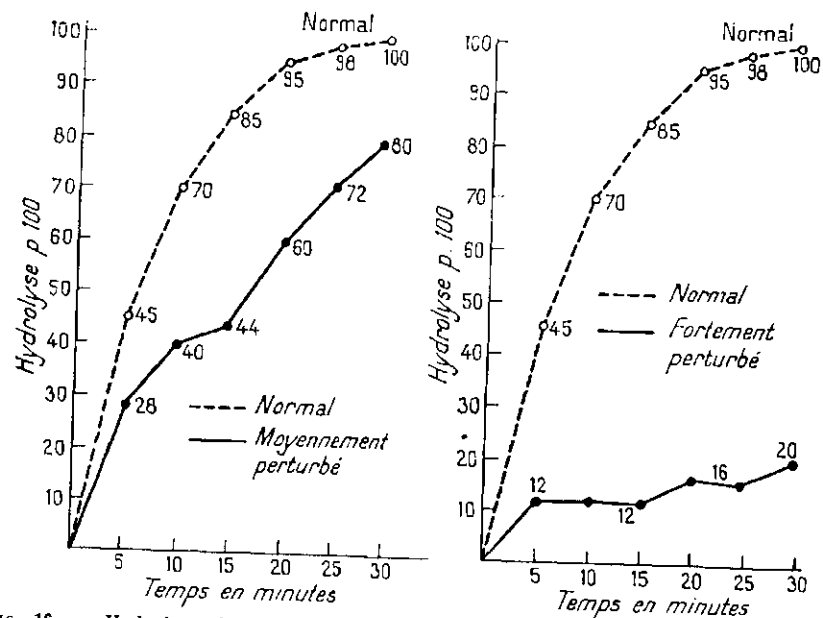


FIG. 16. — Hydrolyse de la procaine nettement inférieure à la normale (celle-ci en pointillé) dans des cas d'hépatite à virus à forme sévère et de cirrhose de Laennec.

soude à 36° Baumé diluée à 1 p. 2. On agite et laisse reposer. L'intensité de la coloration de la couche inférieure, proportionnelle à

la quantité d'acide para-aminobenzoïque formé est évaluée au colorimètre.

L'hydrolyse de la procaine peut être rapportée à l'activité d'une diastase à laquelle on a, pour simplifier, donné le nom de procainestérase. Sa spécificité est très relative; elle s'apparente à la cholinestérase du sang.

L'épreuve dite de la procainestérase est particulièrement instructive quand on évalue la quantité de procaine hydrolysée après 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes. On obtient ainsi à l'état normal des pourcentages respectivement voisins (il ne s'agit que de moyennes) de 45, 70, 85, 95, 98 et 100. Ces chiffres constituent la courbe dite normale qui a été reproduite en pointillé auprès de toutes les autres (fig. 14), (fig. 15).

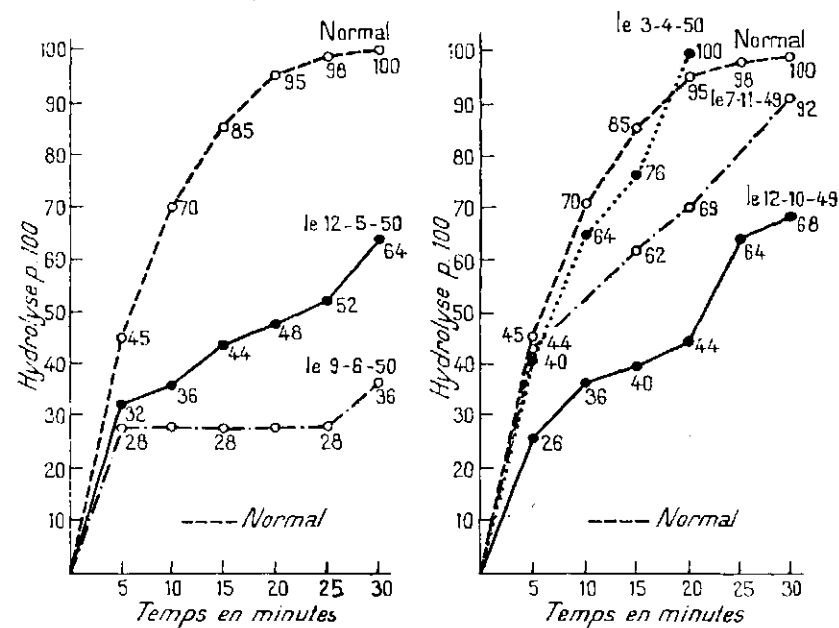


FIG. 17. — A gauche hydrolyse progressivement décroissante (cirrhose évolutive); à droite hydrolyse progressivement croissante, parallèle à l'amélioration clinique.

L'épreuve a une valeur diagnostique tout spécialement en ce qui concerne les affections hépatiques. Elle donne des chiffres toujours très bas quand on a affaire à une cirrhose (fig. 16); le plus souvent abaissés quand il s'agit d'ictères d'origine diverse.

Elle a aussi une valeur pronostique, la courbe d'hydrolyse s'abaissant progressivement quand l'état du malade s'aggrave, se relevant au contraire lorsque cet état s'améliore (fig. 17).

Elle permet de juger avant l'opération de l'état fonctionnel du foie pour autant que l'on peut juger de cet état par une seule épreuve fonctionnelle.



Nous voici donc bien loin de l'activité anesthésique locale qui a semblé pendant si longtemps être la seule qu'exerçât la procaine. Ses propriétés physiologiques sont, on le voit, nombreuses et susceptibles d'applications multiples en pharmacodynamie, en médecine, en chirurgie et même en biologie.

Ainsi s'avère l'utilité de la connaissance de toutes les propriétés d'une substance, puisque celles que l'on considère généralement comme des actions « secondaires » peuvent se montrer précieuses et de grande utilité pratique. Une fois de plus s'affirme la nécessité d'une union étroite entre la clinique et le laboratoire.

Si ce dernier doit en principe guider la thérapeutique, les observations faites chez l'homme s'avèrent, elles aussi, des sources d'informations précieuses puisqu'elles ouvrent à leur tour la voie à de nouvelles recherches et à de nouvelles applications à l'art de guérir.