

N° d'ordre : 1159

50376
1984
38

50376
4984
38

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES

option : PHYSIOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE

(3ème cycle)

par

Mohammed BENNIS

ROLE DE L'INNERVATION EXTRINSEQUE SUR LA MOTRICITE GASTRIQUE CHEZ LE LAPIN



Soutenue le 30 mai 1984 devant la commission d'examen :

Président :	M. ROY	Professeur à l'Université de Lille I
Rapporteur :	M. ROUSSEAU	Professeur à l'Université de Lille I
Examineurs :	M. FALEMPIN	Maître-assistant à l'Université de Lille I
	M. LAPLACE	Maître de Recherches à l'I.N.R.A., Paris

Travail réalisé au Laboratoire de Neurophysiologie Végétative de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE, Laboratoire associé au C.N.R.S. n° 308.

AVANT - P R O P O S

Les recherches qui font l'objet de cette thèse ont été effectuées au Laboratoire de Neurophysiologie Végétative de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE, sous la direction de Monsieur le Professeur J. P. ROUSSEAU.

Qu'il me soit permis d'exprimer mes remerciements :

à Monsieur le Professeur J. C. ROY, Directeur du Laboratoire de Psychophysiologie qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect ;

à Monsieur le Professeur J. P. ROUSSEAU, Directeur du Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, qui m'a accueilli dans son laboratoire. Je lui suis redevable de ma formation et pleinement reconnaissant d'avoir dirigé et participé activement à l'élaboration de ce travail, aussi bien pendant la phase expérimentale que pendant la rédaction du manuscrit. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance ;

- à Monsieur J. P. LAPLACE, Maître de recherches à l'I. N. R. A., qui malgré de nombreuses sollicitations, a bien voulu s'intéresser à mon travail et participer à ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect ;

- à Monsieur M. FALEMPIN, Maître-assistant au Laboratoire de Neurophysiologie Végétative, qui a bien voulu prendre connaissance de mes résultats. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse ;

Je tiens à remercier aussi les membres du personnel technique qui ont participé également à la réalisation de ce mémoire : Madame A. ROUSSEAU (histologie) ; Mademoiselle C. BAEHR (iconographie) ; Madame C. PLANCQ (dactylographie) ; Monsieur J. M. DESLANDES (électronique) et Monsieur R. COISNE (mécanique).

Mes remerciements sont aussi destinés à l'ensemble du personnel du Laboratoire de Neurophysiologie Végétative et à tous ceux qui m'ont aidé et encouragé à des titres divers.

S O M M A I R E

INTRODUCTION	p. 1
--------------	------

TECHNIQUES

I - PREPARATION DE L'ANIMAL DANS LES CONDITIONS EXPERIMENTALES AIGUES	p. 4
---	------

1. Anesthésie, décortication et découverte de l'estomac	p. 4
---	------

2. Découverte des nerfs	p. 6
-------------------------	------

3. Section de la moelle cervicale	p. 7
-----------------------------------	------

4. Technique de stimulation	p. 7
-----------------------------	------

5. Techniques d'enregistrement	p. 7
--------------------------------	------

A/ Enregistrement de l'activité électromyographique de l'antré et du pylore	p. 7
---	------

B/ Enregistrement des pressions	p. 8
---------------------------------	------

II - EXPERIENCES REALISEES DANS LES CONDITIONS EXPERIMENTALES CHRONIQUES	p. 9
--	------

1. Préparation de l'animal	p. 9
----------------------------	------

2. Techniques d'enregistrement et de stimulation	p. 10
--	-------

3. Sections nerveuses et ablations des glandes surrénales	p. 10
---	-------

RESULTATS

I - DESCRIPTION DE LA MOTRICITE GASTRIQUE	p. 12
---	-------

II - EFFETS DE LA STIMULATION ELECTRIQUE DU NERF VAGUE	p. 15
--	-------

1. Effets de la stimulation périphérique du nerf vague	p. 15
--	-------

2. Effets de la stimulation des afférences vagues sur la motricité gastrique	p. 21
--	-------

A/ Dans les conditions expérimentales aiguës	p. 21
--	-------

a/ La motricité antrale existe et est régulière	p. 21
---	-------

. stimulation des afférences vagues dans leur trajet cervical	p. 21
---	-------

<i>stimulation des afférences vagues dans leur trajet abdominal</i>	p. 25
b/ La motricité antrale est irrégulière ou absente	p. 25
c/ Résultats globaux	p. 29
B/ Chez l'animal éveillé	p. 31
3. Influence des sections nerveuses et des substances pharmacologiques	p. 33
A/ Expériences dans les conditions aiguës	p. 33
B/ Expériences dans les conditions chroniques	p. 35
C/ Action des drogues	p. 37
4. Conclusion	p. 39
III - STIMULATION ELECTRIQUE DES NERFS SPLANCHNIQUES	p. 41
1. Effet de la stimulation des efférences splanchniques	p. 41
A/ Sur la motricité gastrique spontanée	p. 41
B/ En l'absence de motricité spontanée	p. 43
2. Effet de la stimulation des afférences splanchniques	p. 45
IV - EFFET DE LA DISTENSION DUODENALE	p. 49
DISCUSSION	
I - MOTRICITE GASTRIQUE ET CONDITIONS EXPERIMENTALES	p. 51
II - EFFETS DE LA STIMULATION DES EFFERENCES VAGALES	p. 51
1. Effets sur le fundus	p. 52
2. Effets sur l'antré	p. 54
3. Nature des fibres vagues à destination de l'estomac	p. 54
III - EFFETS DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES	p. 56
1. Le relâchement fundique	p. 56

2. Les réponses de l'antré	p. 57
A/ Les réponses sont-elles de nature réflexe ?	p. 57
B/ Voies d'expression des réponses gastriques	p. 59
C/ Les réponses évoquées par la stimulation des afférences vagales sont-elles spécifiques ?	p. 61
 IV - EFFETS DE LA STIMULATION DES NERFS SPLANCHNIQUES	 p. 63
1. Stimulation des efférences splanchniques	P. 63
2. Stimulation des afférences splanchniques	p. 65

CONCLUSIONS

1. Le nerf vague	p. 66
A/ Types de fibres efférentes vagales	p. 66
B/ Rôle des afférences vagales	p. 67
2. Les nerfs splanchniques	p. 68

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'estomac des monogastriques comprend deux parties distinctes tant au plan anatomique que fonctionnel (revue dans COOKE, 1975 ; LAPLACE et ROMAN, 1979). La partie proximale, le fundus et le corpus, est sécrétrice et assure la fonction de réservoir de l'estomac. Sa capacité dépend des quantités ingérées et s'adapte au volume de son contenu par des modifications du tonus musculaire de ses parois. Cette adaptation permet une régulation de la pression intragastrique. La partie distale de l'estomac est formée par l'antrum pylorique. Elle est animée de contractions péristaltiques et se comporte comme une pompe assurant le brassage et la vidange du contenu gastrique dans le duodenum.

La motricité gastrique résulte de l'activité des fibres musculaires lisses qui constituent selon les niveaux de l'estomac deux ou trois couches musculaires. Cette activité demeure sous un double contrôle nerveux et endocrinien. Les hormones gastro-intestinales commencent à être mieux connues. Mais leurs effets, observés à la suite de leur injection ou de leur perfusion, sont la conséquence d'une action pharmacologique plus que d'une action physiologique, ce qui explique les résultats parfois contradictoires relevés dans la littérature (Revue dans ROZE, 1980 ; CUBER et BUENO, 1982). Nous nous sommes plutôt attaché à l'étude de la régulation nerveuse de la motricité gastrique, tout en sachant qu'il existe des interactions étroites, souvent mal précisées entre système nerveux autonome et hormones gastro-intestinales. L'innervation extrinsèque de l'estomac est constituée par les nerfs vagues du système parasympathique et par les nerfs splanchniques du système sympathique (MC SWINEY, 1931). Les

efférences vagales à destination de l'estomac sont des fibres pré-ganglionnaires dont le corps cellulaire est situé dans un noyau bulbaire, le noyau dorsal du vague, et qui font synapse avec des neurones post-ganglionnaires localisés dans les plexus intrapariétaux. Elles ont un effet moteur sur la motricité antrale (MC SWINEY, 1931 ; THOMAS et BALDWIN, 1968) et inhibiteur sur le tonus fundique (MARTINSON et MUREN, 1963). Les nerfs splanchniques contiennent des fibres efférentes pré-ganglionnaires issues des racines T_6 à T_9 . Ces fibres font synapse dans les ganglions prévertébraux (coeliaques et mésentériques supérieurs) avec des neurones post-ganglionnaires dont les axones cheminent le long des artères pour se rendre à l'estomac (THOMAS et BALDWIN, 1968). Depuis LANGLEY (1903), a été évoquée l'existence, dans les nerfs splanchniques, de fibres efférentes non seulement inhibitrices de la musculature gastro-intestinale, mais aussi motrices.

Les nerfs vagues et splanchniques contiennent également un contingent de fibres sensibles qui transmettent les messages afférents d'origine gastrique au système nerveux central. Les fibres afférentes vagues ont leur corps cellulaire dans le ganglion plexiforme. Leurs terminaisons libres localisées dans la musculuse ou la muqueuse sont sensibles à la déformation mécanique des viscères ou à la nature chimique des contenus. Elles constituent des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs (IGGO, 1957 ; MEI, 1970). Les afférences splanchniques ont leur corps cellulaire dans les ganglions rachidiens T_9 - T_{12} (RANIERI, CROUSILLAT et MEI, 1970) et transmettent les informations détectées par des mécanorécepteurs (RANIERI et al., 1973) ou des nocicepteurs (DOWMAN et EVANS, 1957), généralement localisés dans la séreuse des viscères.

Chez les monogastriques, la bivagotomie et la splanchnectomie sont relativement bien tolérées et malgré des perturbations du fonctionnement gastrique, la motricité normale est récupérée en quelques jours. (Revue dans ROMAN et GONELLA, 1981). Ainsi chez ces animaux, après l'exclusion de toute innervation extrinsèque, les plexus nerveux intramuraux sont capables d'organiser une motricité qui n'est pas différente de celle observée chez l'animal intact (KELLY et CODE, 1969). Le rôle de l'innervation extrinsèque n'apparaît donc pas primordial à la suite des expériences de section. En fait cette innervation est indispensable pour que puisse s'exercer la régulation de la motricité gastrique, comme le suggèrent les résultats des expériences de stimulation centrale des nerfs ou de stimulation mécanique ou chimique des viscères. En se basant sur ces expériences, des réflexes gastro-gastriques ou entéro-gastriques ont été mis en évidence chez le chien et le chat : réflexe vago-vagal excitateur (HARPER et al., 1959 ; ANDREW et al., 1980 a), réflexe vago-vagal inhibiteur (ABRAHAMSSON et JANSON, 1973), réflexe vago-sympathique inhibiteur de la motricité gastrique (CRAGG et EVANS, 1960). La signification physiologique de ces réflexes n'est pas toujours bien élucidée.

Les résultats sont principalement décrits chez les carnivores et il n'existe pratiquement pas d'informations relatives à la régulation nerveuse de la motricité gastrique chez le lapin, motricité par ailleurs peu décrite (ROCHE et SANTINI, 1970, DELOOF, 1979). Aussi avons-nous cherché à préciser le rôle des nerfs vagues et splanchniques sur la motricité des deux parties, fundique et antrale, de l'estomac par des techniques simples et classiques. Pour compléter cette étude, nous avons pratiqué des distensions de l'anse duodénale, afin de préciser si de telles stimulations évoquent des réponses gastriques identiques à celles induites par la stimulation centrale des nerfs vagues ou splanchniques.

TECHNIQUES

Nous avons utilisé 127 lapins mâles ou femelles, de 2,5 kg à 4 kg. Les expériences de stimulation sont réalisées dans les conditions expérimentales aiguës chez 106 d'entre eux et dans les conditions chroniques chez les 21 autres.

I - PREPARATION DE L'ANIMAL DANS LES CONDITIONS EXPERIMENTALES AIGUES

1. Anesthésie, décortication et découverte de l'estomac

Les animaux, à jeun depuis 24 heures, sont anesthésiés par le thiopental sodique (Penthotal) injecté dans la veine marginale de l'oreille à la dose de 20 mg/kg. Au cours de cette anesthésie générale, de courte durée (10 à 15 mn), la peau du cou est incisée sur le plan médian et une canule est introduite dans la trachée pour assurer ultérieurement la respiration artificielle. On ouvre la boîte crânienne à l'aide d'une pince-gouge pour pratiquer la décortication par aspiration du cortex. La plaie cutanée du crâne est refermée par deux agrafes, après avoir comblé la cavité crânienne par une compresse imprégnée d'hémostatique (Ercé). Nous plaçons l'animal en décubitus dorsal sur une table chauffante dans laquelle une circulation d'eau maintenue à 40°C est réalisée grâce à une pompe à thermostat (minitherm). On curarise l'animal par la gallamine (flaxedil) injectée à la dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse. L'animal est mis sous respiration artificielle. La curarisation est entretenue pendant toute la durée de l'expérience. L'estomac est découvert par une laparotomie qui est immédiatement refermée après avoir placé les électrodes de réception sur l'antre et le pylore.

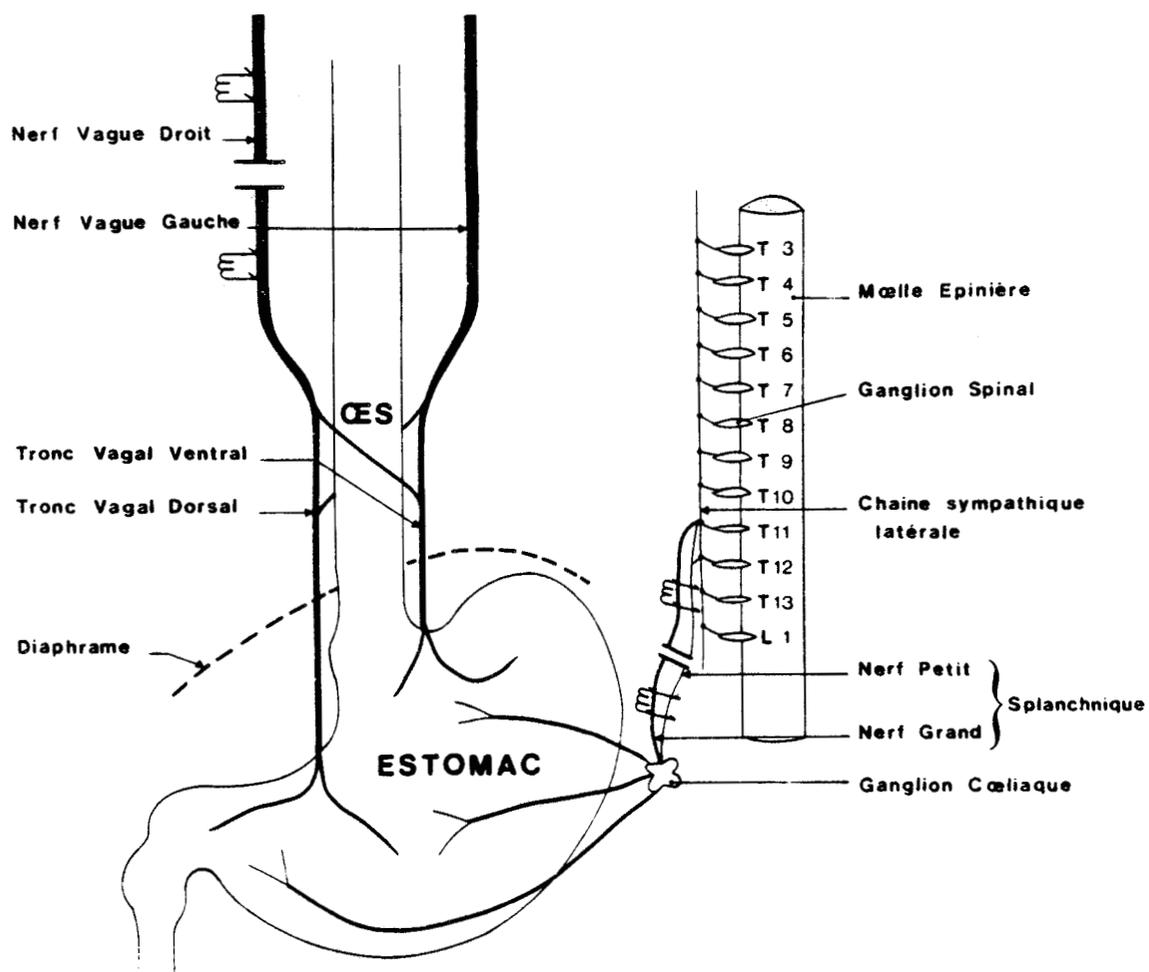


FIGURE 1

SCHEMA GENERAL DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL MONTRANT LES DIFFERENTS NIVEAUX DE STIMULATION DU NERF VAGUE ET DES NERFS SPLANCHNIQUES.

2. Découverte des nerfs

Dans la majorité des cas, les nerfs vagues sont dégagés dans leur trajet cervical. Une incision paramédiane est réalisée sur la face inférieure du cou. Il suffit d'écartier les plans musculaires pour atteindre la carotide à laquelle le vague est étroitement accolé. Les nerfs vagues sont alors disséqués de chaque côté et isolés sur 6 à 7 cm. L'un d'eux est sectionné entre deux ligatures. Ses extrémités périphérique et centrale sont chargées sur des électrodes de stimulation (fig. 1).

Pour exposer les nerfs vagues dans leur trajet abdominal (n = 5), on pratique une laparotomie médiane juste en arrière du cartilage xiphoïde. Les deux troncs vagues, dorsal et ventral, sont disséqués et séparés de l'oesophage sur une longueur de 2,5 cm. Après ligature et section de l'un d'eux, on ne peut placer les électrodes de stimulation que sur son extrémité centrale.

La dissection des nerfs splanchniques est réalisée par la voie thoracique ou abdominale chez 30 lapins. Dans le premier cas, on accède à la cavité thoracique par le 9^{ème} espace intercostal. Les côtes sont écartées et les nerfs sont disséqués dès leur émergence de la chaîne sympathique latérale. Dans le second cas, l'incision parallèle à la colonne vertébrale est pratiquée juste en-dessous des apophyses transverses des vertèbres, sur 2 à 3 cm à partir du dernier arc costal. Cette ouverture permet d'accéder non seulement aux nerfs splanchniques dans leur trajet abdominal, mais aussi aux glandes surrénales, qui ont été enlevées dans des conditions d'asepsie, 24 à 48 h avant l'expérience, chez 10 lapins.

3. Section de la moelle cervicale

Nous avons pratiqué la section de la moelle cervicale en fin d'expérience chez 6 animaux. Ils sont alors placés en décubitus ventral. Une incision de la peau est réalisée sur la nuque, le long des vertèbres. Les plans musculaires sont écartés. Nous effectuons une fenêtre dans la première vertèbre cervicale à l'aide d'une pince-gouge. La moelle est découverte par une incision de la dure-mère et sectionnée à l'aide d'un crochet de verre.

4. Technique de stimulation

Les électrodes de stimulation sont constituées de deux fils de platine en forme de crochets, distants de 5 mm et isolés dans une gouttière réalisée en résine. Une fois placées sur le nerf, elles sont recouvertes d'huile de paraffine maintenue à 37°C. Elles sont reliées à un neurostimulateur conçu et réalisé au laboratoire (BOUS et DESLANDES), délivrant des impulsions rectangulaires réglables en intensité, durée, fréquence et muni d'une unité d'isolement.

5. Techniques d'enregistrement

A/ Enregistrement de l'activité électromyographique de l'antré et du pylore.

Les électrodes qui permettent de recueillir l'activité électromyographique de l'estomac sont chacune constituées par trois fils de nickel-chrome émaillés, de 100 µm de diamètre, isolés par une gaine de silicone (Rhodorsil), dont les extrémités sont dénudées sur un centimètre.

Pour chaque électrode, les trois extrémités dénudées sont implantées et fixées dans la musculature de l'antrum et du pylore à 3-5 mm l'une de l'autre. On place en général 3 à 4 électrodes sur l'antrum et le pylore, distantes de 1 cm, le long de la grande courbure de l'estomac. Les enregistrements bipolaires sont réalisés entre les fils donnant le meilleur électromyogramme, lequel est visualisé sur un enregistreur à plumes à inscription curvilinéaire (Beckman R 611, bande passante 0-300 HZ).

B/ Enregistrement des pressions

Les variations de la pression intragastrique sont recueillies dans l'antrum et la poche fundique. L'enregistrement est effectué sur l'estomac divisé par une ligature au niveau de l'incisure angulaire, tout en respectant la vascularisation et l'innervation. Un premier ballonnet est introduit par une incision de l'intestin, effectuée à 6-7 cm du pylore et est repoussé dans l'antrum à travers le pylore et maintenu en place par une ligature au lieu d'introduction. Un second ballonnet est guidé à partir de la cavité buccale jusque dans le fundus et fixé par une ligature du cathéter autour du cardia.

La pression artérielle est enregistrée dans la carotide au moyen d'un cathéter de 1 mm de diamètre, rempli de liquide physiologique hépariné. Les variations de pression sont transformées en différences de potentiel grâce à des capteurs de pression (type Telco : M52), et visualisées sur l'enregistreur à plume (Beckman).

II - EXPERIENCES REALISEES DANS LES CONDITIONS EXPERIMENTALES CHRONIQUES

1. Préparation de l'animal

L'animal est mis à jeun 24 heures avant l'opération. L'anesthésie générale est effectuée par l'injection dans la veine marginale de l'oreille de penthobarbital sodique (Nembutal) à la dose de 35 mg/kg. Les électrodes de réception sont fixées à demeure dans la musculature de l'antrum et du pylore, selon la même technique que dans les conditions aiguës, grâce à une laparotomie médiane réalisée dans les conditions aseptiques. Les plans musculaires de l'abdomen sont suturés avec du catgut n° 0 et le plan cutané avec du fil Peternyl n° 0. Les électrodes ressortent sur le dos de l'animal et sont protégées par une bande d'élastoplaste. Une couverture antibiotique (Penistrepse) est assurée pendant 5 jours après l'opération.

Les électrodes de stimulation sont constituées par une gouttière de téflon, de 12 mm de long et de 2,5 mm de diamètre. Au fond de celle-ci, sont collés, à 6 mm l'un de l'autre, deux petits arceaux d'argent, soudés chacun à un fil de cuivre garni de téflon. La peau du cou est incisée sur le plan médian et un nerf vague est disséqué le long de la carotide, en respectant sa vascularisation. Le nerf intact (n = 8) ou son extrémité centrale lorsqu'il a été sectionné (n = 13) est introduit dans la gouttière de téflon. Une ligature à chacune de ses extrémités permet de le maintenir solidaire du nerf. Dans les cas où le nerf vague n'est pas sectionné, un cathéter de 2 mm de diamètre, en forme de T, est placé autour du nerf, en arrière du site des électrodes. Au début d'une session d'enregistrement, on injecte un anesthésique local (xylocaïne à 5 %) par

l'intermédiaire de la branche du T émergeant de la plaie cutanée, pour bloquer la conduction des afférences vagales et éviter toute stimulation motrice.

2. Techniques d'enregistrement et de stimulation

L'enregistrement de l'activité EMG est effectué de la même façon que dans les expériences en conditions aiguës. On stimule le nerf vague par un courant alternatif délivré par le neurostimulateur décrit précédemment. Ce courant alternatif permet d'éviter la polarisation des arceaux d'argent qui constituent les électrodes de stimulation. Les sessions d'enregistrement sont réalisées en plaçant les lapins dans une cage aux dimensions de l'animal, ce qui limite ses mouvements. Elles durent en général de 1 à 2 heures. Aucune manifestation douloureuse, aucune agitation ne sont observées au cours des stimulations qui n'excèdent pas 4 minutes.

3. Sections nerveuses et ablations des glandes surrénales

Lorsque les réponses gastriques évoquées par la stimulation des afférences vagales ont été recueillies et confirmées au cours de plusieurs enregistrements quotidiens, les animaux sont à nouveau anesthésiés. On procède sous aseptie à la section des nerfs splanchniques, à l'ablation des ganglions coeliaques et des glandes surrénales. La voie d'abord est celle déjà décrite pour la découverte des nerfs splanchniques. Les capsules surrénales sont excisées après avoir ligaturé les vaisseaux, artères et

veines. Les ganglions coeliaques sont cautérisés à l'aide d'un coagulateur électrique. Les animaux reçoivent une injection quotidienne de cortisone par la voie intramusculaire à la dose de 1 mg/Kg.

Après récupération, on observe à nouveau la nature des réponses à la stimulation vagale et une seconde intervention sous anesthésie générale légère permet de sectionner le nerf vague contralatéral.

RESULTATS

I - DESCRIPTION DE LA MOTRICITE GASTRIQUE

Dans les conditions expérimentales aiguës, on enregistre sur l'antra et le pylore des salves de potentiels, de 4 à 6 secondes de durée, dont la fréquence varie selon les animaux d'une à quatre par minute. Ces salves sont constituées de potentiels dont l'amplitude maximale ne dépasse pas 0,6 mV. Elles sont parfois immédiatement suivies d'une salve duodénale recueillie à 1 ou 2,5 cm du pylore. Les enregistrements mécaniques révèlent des variations plus ou moins régulières de la pression, de 2 à 6 mmHg dans le corpus-fundus, de 6 à 20 mmHg dans l'antra. Lorsque l'augmentation de la pression antrale dépasse 5 mmHg, on enregistre en même temps une salve de potentiels sur l'antra et/ou sur le pylore. Les variations de la pression dans les deux compartiments gastriques sont parfois synchrones (fig. 2 A), mais il est le plus souvent difficile de déterminer une relation chronologique précise entre les deux évènements (fig. 2 B, C). Des contractions antrales peuvent être même recueillies en l'absence de toute motricité fundique. La motricité gastrique ainsi décrite apparaît spontanément chez 54 lapins sur les 96 qui ont été décortiqués et curarisés (56 % des cas). L'ablation des deux glandes surrénales, la section des nerfs splanchniques et la destruction des ganglions coeliaques, réalisées 4 à 5 jours avant l'expérience, améliore nettement la probabilité d'obtenir une motricité gastrique spontanée dans les conditions expérimentales aiguës. Celle-ci est recueillie chez tous les lapins qui ont été ainsi préparés (10/10).

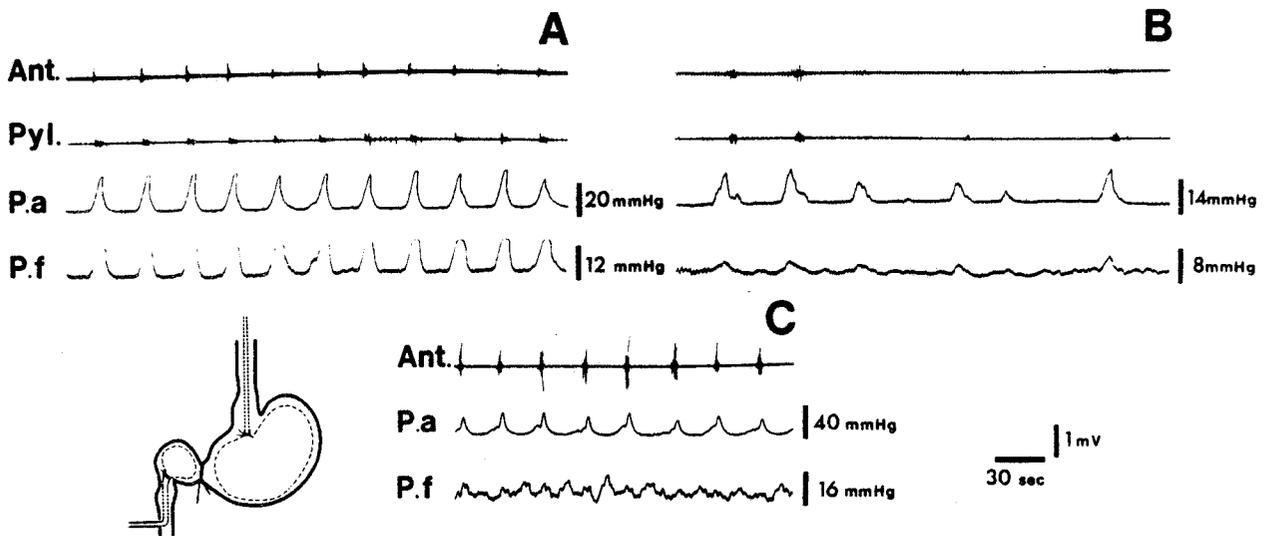


FIGURE 2

ENREGISTREMENT SIMULTANE DE L'ACTIVITE ELECTROMYOGRAPHIQUE (EMG), DE L'ANTRE (Ant), DU PYLORE (PYL), DE L'ACTIVITE MECANIQUE DE L'ANTRE (Pa) ET DU CORPUS-FUNDUS (P.f) SUR UN ESTOMAC DIVISE.

En A, l'activité EMG est contemporaine des contractions antrales.

Les variations de pression dans le fundus et dans l'antra sont synchrones.

En B, les contractions de l'antra ne sont pas accompagnées de salves de potentiel lorsque leur amplitude est inférieure à 5 mm Hg.

En C, les variations de la pression dans le fundus sont indépendantes des contractions de l'antra. On notera l'importance des salves recueillies sur l'antra en rapport avec des contractions de ce compartiment qui atteignent environ 30 mm Hg.

La fréquence des salves antrales est généralement plus élevée, de 3 à 4,5/mn et l'amplitude des contractions atteint 30 mmHg (fig. 2C).

Chez les lapins étudiés dans les conditions expérimentales chroniques (n = 25), nous avons seulement recueilli l'activité électromyographique de l'antra et du pylore. Celle-ci apparaît généralement 48 heures après la mise en place des électrodes. Elle est constituée de salves de potentiels, de 7 à 9 secondes de durée, à la fréquence de 3 à 4 par minute. L'amplitude maximale des potentiels atteint 1,5 mV.

II - EFFETS DE LA STIMULATION ELECTRIQUE DU NERF VAGUE

1. Effets de la stimulation périphérique du nerf vague

La stimulation des efférences vagales par des chocs de 0,4 mA d'intensité, délivrés à la fréquence de 5 hertz, entraîne l'augmentation de la motricité spontanée de l'antré et du pyllore, si la durée des chocs est supérieure à 0,1 ms. La réponse motrice est maximale pour des chocs de 4 ms de durée : la fréquence des salves augmente de 2 à 5 par minute, leur durée moyenne, de 5 à 10 secondes. L'amplitude maximale des potentiels est accrue (1,5 mV). Les contractions antrales atteignent $40,7 \pm 0,9$ mmHg ($n = 3$) et sont 8 à 10 fois plus fortes qu'avant la stimulation (fig. 3 A). Lorsque nous n'enregistrons pas de motricité spontanée, la stimulation des fibres efférentes déclenche l'apparition d'une activité de salves, accompagnée par des augmentations synchrones de la pression antrale. Dans ce cas, la réponse électromyographique et mécanique présente, pour les mêmes paramètres de stimulation, des caractéristiques de fréquence, durée, amplitude, identiques à celles de l'activité recueillie pendant la stimulation vagale, lorsqu'il existe une motricité de base.

Sur un estomac divisé, la stimulation périphérique du nerf vague par des chocs de durée supérieure à 0,2 ms provoque aussi l'augmentation de la pression dans l'estomac proximal (corpus-fundus). Cette augmentation commence avant l'apparition de la première contraction antrale évoquée par la stimulation. La réponse mécanique du fundus est différente, par son allure, de celle observée dans l'antré : la pression fundique atteint son

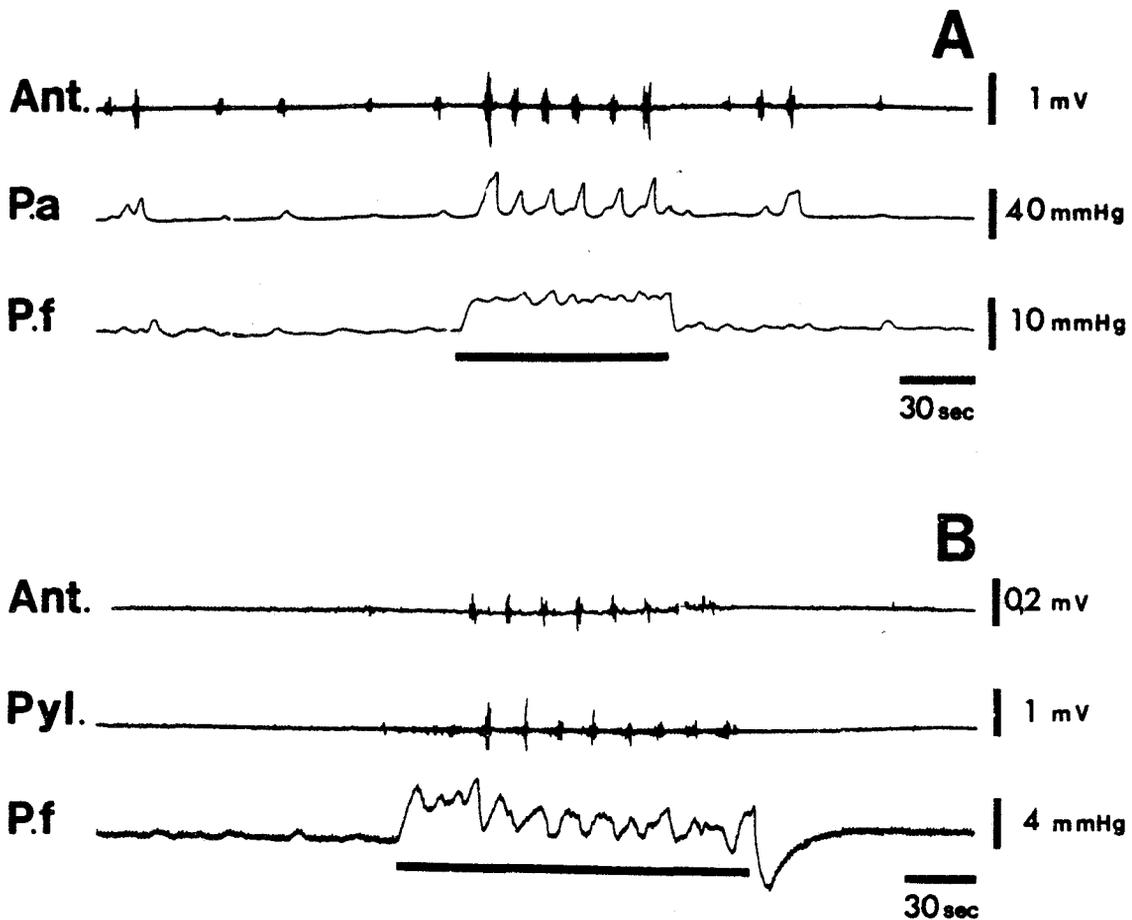


FIGURE 3

EFFET DE LA STIMULATION DE L'EXTREMITÉ PÉRIPHÉRIQUE DU NERF VAGUE.

En A, la stimulation du bout périphérique du nerf vague sectionné (5c/s, 2 ms, 0,4 mA ; trait plein) entraîne une augmentation du rythme initial des salves antrales (Ant). Les contractions antrales (P.a) sont beaucoup plus fortes, la pression dans le fundus (P.f) augmente et atteint un plateau sur lequel se superposent de petites contractions.

En B, en l'absence d'une activité spontanée la stimulation des efférences vagales (5 c/s, 2 ms, 0,3 mA ; trait plein) induit un rythme de salves sur l'antré et le pylore. La pression fundique augmente puis décroît progressivement pendant la stimulation. A l'arrêt de celle-ci, on observe un relâchement du fundus qui dure une trentaine de secondes.

niveau le plus élevé en 5 secondes et s'y maintient pendant toute la stimulation (fig. 3 A) ou parfois décroît graduellement (fig. 3 B). Sur ces modifications du tonus se superposent de petites oscillations de la pression. L'amplitude maximale de la contraction fundique ($10,3 \pm 0,4$ mmHg, $n = 3$) est obtenue pour des chocs de 5 ms de durée. A l'arrêt de la stimulation, on observe chez la plupart des animaux une chute de la pression fundique qui reste en dessous du niveau de base pendant une trentaine de secondes, ce qui traduit l'existence d'une diminution transitoire du tonus fundique après la stimulation (fig. 3 B).

Durée en ms Réponse en mmHg	0,1	0,2	0,5	0,8	1	2	3	4	5	6
Amplitude moyenne des contractions antrales	0	$8,7 \pm 2,5$	$12,7 \pm 2,5$	$20 \pm 2,8$	$23,7 \pm 2,6$	$28,7 \pm 1,9$	$35,7 \pm 3,2$	$40,7 \pm 0,9$	$40,3 \pm 3,6$	$36,7 \pm 2,5$
Amplitude de l'augmen- tation de la pression dans le fundus	0	0	$1,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 1,4$	$4,5 \pm 1,7$	$8,1 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,6$	$10,1 \pm 0,2$	$10,3 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,8$
Amplitude du relâche- ment fundique	0	0	$0,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,6$

Tableau 1 : Variations de l'amplitude des réponses antrales et fundiques en fonction de la durée des chocs de stimulation. L'amplitude des contractions de l'antra est nettement plus importante que celle de la contraction du corpus-fundus pour une même durée des chocs de stimulation.

L'injection d'atropine (0,5 - 1 mg/Kg) entraîne l'arrêt immédiat de la motricité spontanée de l'antré et un relâchement du fundus de quelques minutes (fig. 4 A). La stimulation des fibres efférentes vagales fait parfois apparaître de faibles contractions de l'antré (4 mmHg) accompagnées de brèves salves de potentiels de petite amplitude, dans les 15 minutes qui suivent l'injection. Elle déclenche, dans presque tous les cas, une nette diminution de la pression fundique qui traduit un relâchement de la musculature de l'estomac proximal (fig. 4 B). A l'arrêt de la stimulation, on observe un phénomène de rebond tant sur l'antré que sur le fundus. Le relâchement du fundus apparaît pour des chocs de stimulation de 0,5 ms de durée et est maximal pour des chocs de 5 ms de durée : la diminution de la pression fundique atteint alors 4,1 mmHg. Ce relâchement n'est pas affecté par les drogues bloquant les adrénorécepteurs (phentolamine, 3 mg/kg ; propranolol, 1,5 mg/kg, ni par la guanéthidine (5 mg/kg). Il est par contre aboli par l'hexaméthonium (5 mg/Kg).

La figure 5 montre les variations des réponses gastriques (contraction antrale, contraction et relâchement du fundus) exprimées en pourcentage des réponses maximales, en fonction de la durée des chocs. Dans nos conditions de stimulation (0,4 mA, 5 Hz), la réponse de l'antré (contraction) apparaît pour des durées de choc plus faibles que les réponses du fundus (contraction ou relâchement). Pour des chocs de durées comprises entre 0,5 ms et 1,5 ms, l'augmentation relative de la pression antrale est plus importante que celle de la pression fundique.

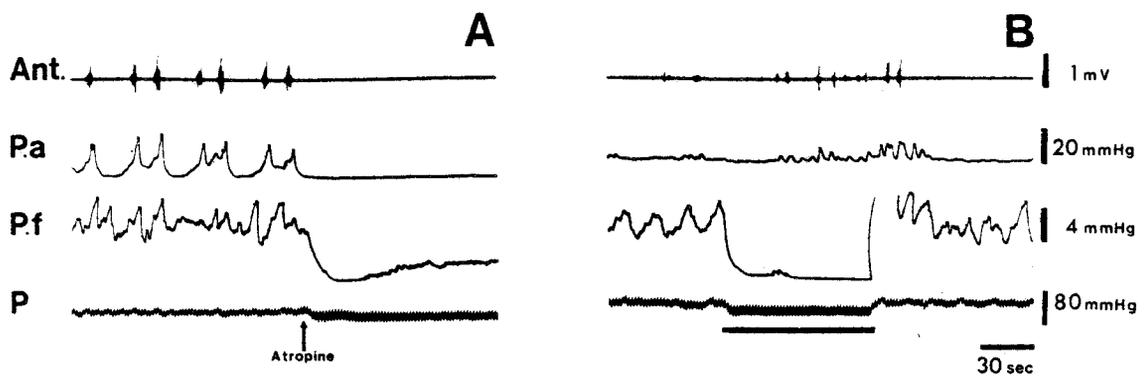


FIGURE 4

EFFET DE L'ATROPINE

En A, l'atropine provoque l'arrêt de toute activité électrique (Ant) et mécanique (P.a) de l'antré et une chute momentanée de la pression dans le fundus (P.f).

En B, la stimulation de l'extrémité périphérique du nerf vague (5 c/s, 2 ms, 0,3 mA ; trait plein) entraîne un net relâchement du fundus et quelques contractions de faible amplitude sur l'antré. L'arrêt de la stimulation est suivi d'un phénomène de rebond tant sur l'antré que sur le fundus.

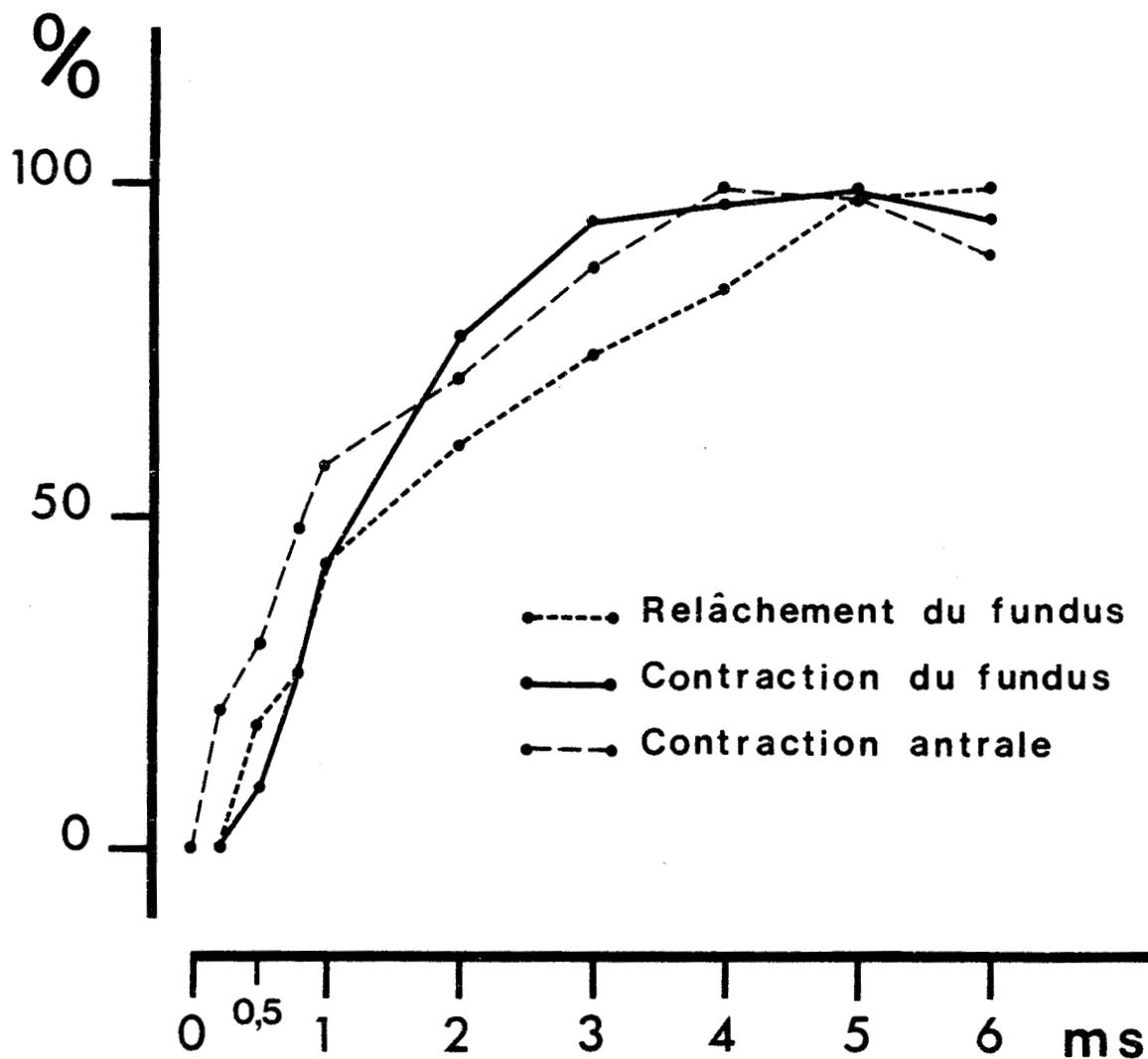


FIGURE 5

VARIATIONS DES REPONSES GASTRIQUES (relâchement et contraction du fundus, contraction antrale), EN FONCTION DE LA DUREE DES CHOCS DE STIMULATION.

Les réponses sont exprimées en pourcentage (%) des réponses maximales et la stimulation des éfférences vagues est réalisée par des chocs de 0,4 mA délivrés à la fréquence de 5/s.

2. Effets de la stimulation des afférences vagales sur la motricité gastrique

A/ Dans les conditions expérimentales aiguës

a/ la motricité antrale existe et est régulière

• Stimulation des afférences vagales dans leur trajet cervical

La stimulation centripète du nerf vague sectionné au cou est effectuée, dans une première série d'expériences, sur 14 lapins qui extériorisent une motricité gastrique régulière. Nous enregistrons à la fois l'activité électromyographique de l'antré, du pylore et la pression dans l'antré. Dans la moitié des cas (7 lapins sur 14), des chocs de 0,4 mA d'intensité, de 5 à 7 ms de durée, délivrés à la fréquence de 15 hertz pendant une à deux minutes, déclenchent l'inhibition de la motricité antrale et pylorique (fig. 6 A). La suppression des salves sur l'antré et le pylore est associée à celle des variations de la pression antrale. Il est difficile d'apprécier la latence de cette inhibition à partir des seuls enregistrements électromyographiques, lorsque la stimulation est portée juste à la fin d'une salve de potentiels, la salve suivante n'apparaît pas : la latence est donc au plus égale à la durée de l'intervalle entre les salves, c'est-à-dire environ 10 à 15 secondes. Les mécanogrammes permettent une meilleure estimation de la latence : la pression antrale se stabilise à son niveau de base 5 à 7 secondes après le début de la stimulation centrale du nerf vague (fig. 6 B). A l'arrêt de la stimulation, un rebond post-inhibiteur est observé : les salves réapparaissent au rythme de 4 à 5 par minute, plus élevé que le rythme

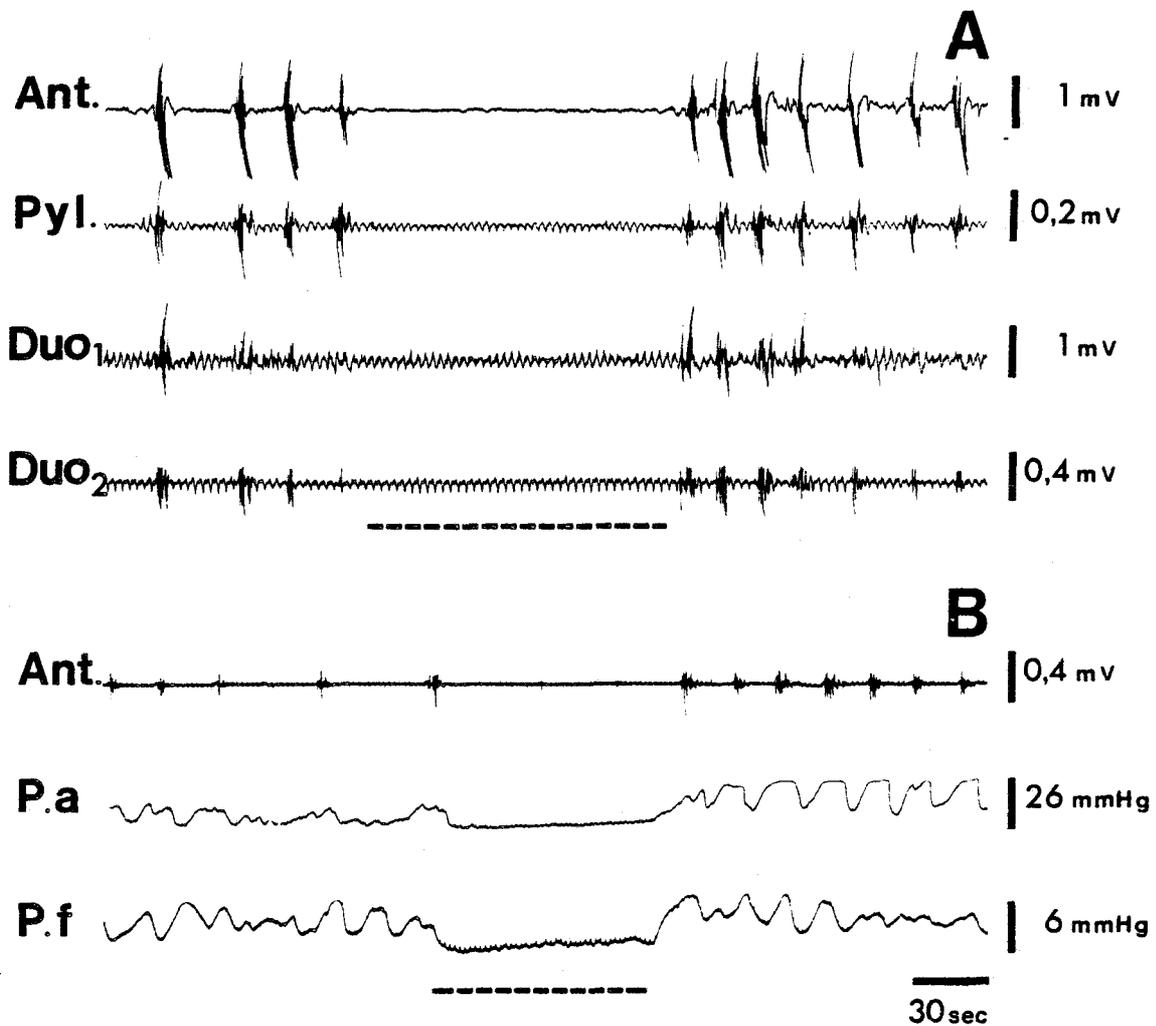


FIGURE 6

EFFET DE LA STIMULATION DU BOUT CENTRAL DU NERF VAGUE SUR LA MÔTRICITE GASTRIQUE.

En A, la stimulation des afférences vagues (15 c/s, 5 ms, 0,4 mA ; traits en pointillés) entraîne l'inhibition totale de l'activité EMG de l'antré (Ant.), du pylore (Pyl.) et du duodenum respectivement à 1 cm (DUO₁) et à 2,5 cm (DUO₂) du pylore. Cette inhibition est suivie d'un rebond à la fin de la stimulation.

En B, l'inhibition de l'activité EMG de l'antré est associée pendant toute la durée de la stimulation des afférences vagues (15 c/s, 5 ms, 0,3 mA, traits pointillés) à l'arrêt de l'activité mécanique de l'antré (P.a) et au relâchement du fundus (P.f).

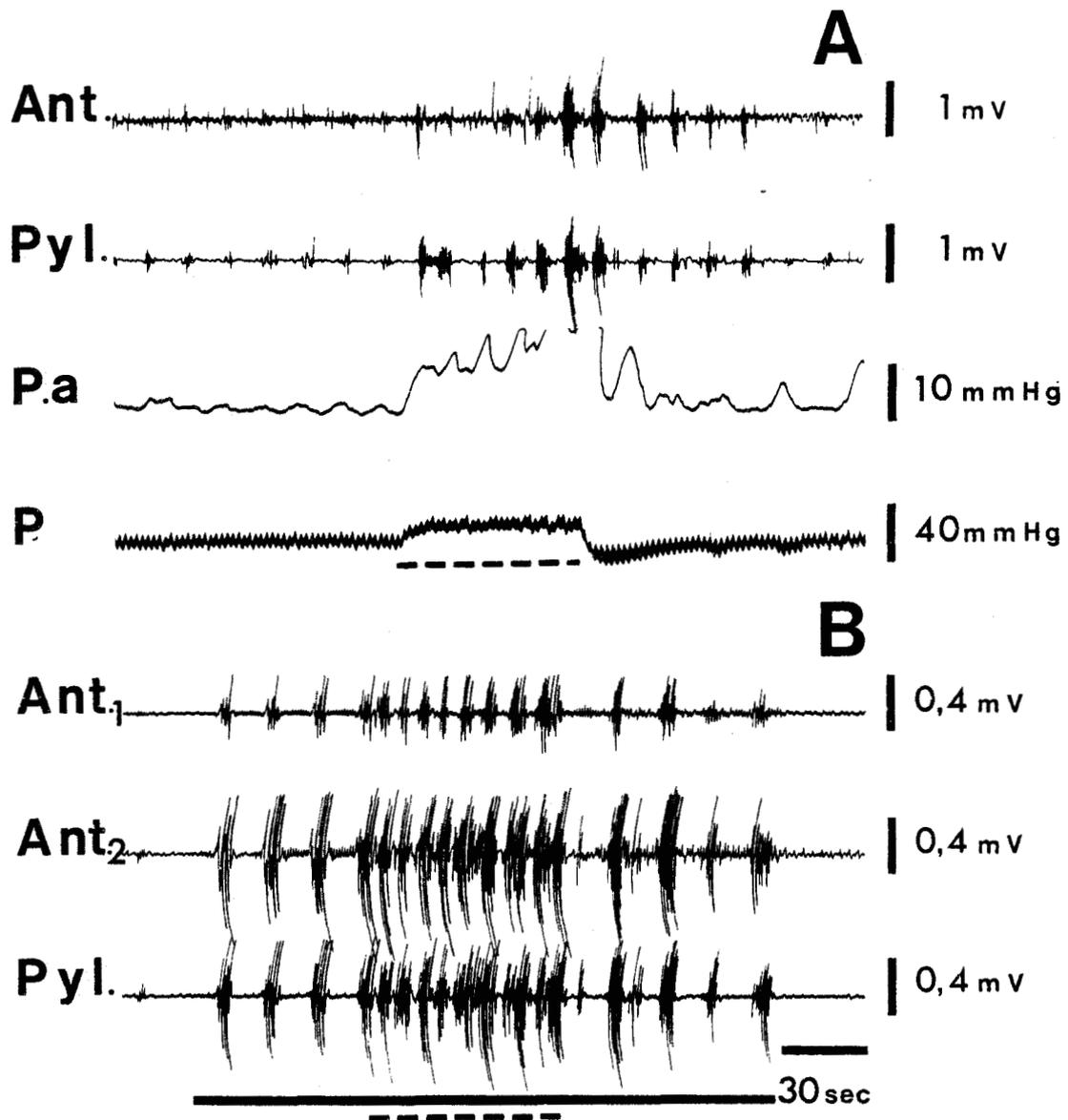


FIGURE 7

REPONSES EXCITATRICES DE L'ANTRE ET DU PYLORE A LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES.

En A, la stimulation des afférences vagues (15 c/s, 5 ms, 0,3 mA ; traits pointillés) provoque l'augmentation du rythme de base des salves recueillies sur l'antré (Ant) et sur le pylore (Pyl), ainsi que l'augmentation de la pression dans l'antré (P.a). On note également une élévation de la pression artérielle (P).

En B, une activité EMG de l'antré recueillie respectivement à 2 cm (Ant₁) et à 1 cm (Ant₂) du pylore et une activité EMG du pylore (Pyl), sont évoquées par la stimulation périphérique d'un nerf vague sectionné (5 c/s, 1 ms, 0,4 mA ; trait plein). La stimulation de l'extrémité centrale du même nerf (15 c/s, 5 ms, 0,3 mA ; traits pointillés) déclenche l'augmentation de ces activités en moins de 5 secondes.

initial et l'amplitude des contractions est accrue ; ce phénomène n'excède pas deux minutes. Chez un seul lapin (7 % des cas), la stimulation centripète entraîne au contraire une augmentation de la motricité antrale, la pression dépasse le niveau moyen initial en 4 secondes ; la fréquence des salves atteint 5 à 6 par minute et l'amplitude des potentiels 1,1 mV (fig. 7 A). La stimulation est sans effet chez 6 lapins (43 %), quels que soient les paramètres des chocs délivrés.

Dans une deuxième série d'expériences sur 20 lapins, nous gardons le même protocole expérimental et recueillons en plus de la motricité antrale, les variations de la pression artérielle. L'inhibition de la motricité est obtenue chez 10 lapins (50 % des cas) et son augmentation chez 3 lapins (15 %). La stimulation centripète est sans effet sur le rythme gastrique chez les 7 lapins restants (35 % des cas). Quelle que soit la réponse gastrique ou l'absence de réponse, la stimulation des afférences détermine chez chaque animal une augmentation de la pression artérielle.

Dans un troisième groupe de 5 lapins, nous enregistrons en même temps la motricité antrale (activités électromyographique et mécanique), la pression artérielle et la pression fundique. La stimulation centrale du vague provoque dans tous les cas l'augmentation de la pression artérielle et la chute de la pression fundique qui traduit le relâchement de ce compartiment gastrique (fig. 6 B). L'inhibition de la motricité antrale est observée chez seulement 3 lapins ; la stimulation est sans effet sur l'antra chez les deux autres.

En considérant globalement les 3 séries expérimentales, la stimulation des afférences vagues dans leur trajet cervical provoque l'arrêt des contractions antrales chez 20 lapins sur 39 (51 %) et détermine

un effet excitateur chez 4 lapins (10 %). Elle est sans effet sur la motricité antrale chez 15 lapins (39 %).

. Stimulation des afférences vagues dans leur trajet abdominal

Chez 5 lapins, l'extrémité centrale d'un nerf vague sectionné en arrière du diaphragme est stimulée dans les mêmes conditions qu'au cou. La stimulation déclenche dans tous les cas une augmentation de la pression artérielle. L'inhibition des salves est obtenue chez trois lapins sur cinq (60 % des cas). Aucune modification n'est observée chez les deux autres. L'inhibition est identique dans son expression à celle obtenue par la stimulation des afférences vagues dans leur trajet cervical. Elle se manifeste pendant toute la durée de la stimulation. A l'arrêt de celle-ci, on observe pendant plusieurs minutes un phénomène de rebond post-inhibiteur (fig. 8 A). Une nouvelle stimulation centrale du vague abdominal pendant le rebond inhibe totalement l'hypermotricité qui caractérise celui-ci (fig. 8 B).

b/ La motricité antrale est irrégulière ou absente

Une faible motricité antrale, caractérisée par des contractions irrégulières, parfois sporadiques, est recueillie chez 41 lapins. Elle disparaît plus ou moins dès le début des enregistrements. Il devient alors difficile, puis impossible, d'étudier les effets de la stimulation centrale du nerf vague. Comme nous l'avons vu précédemment, nous pouvons évoquer une motricité antrale par la stimulation du bout périphérique

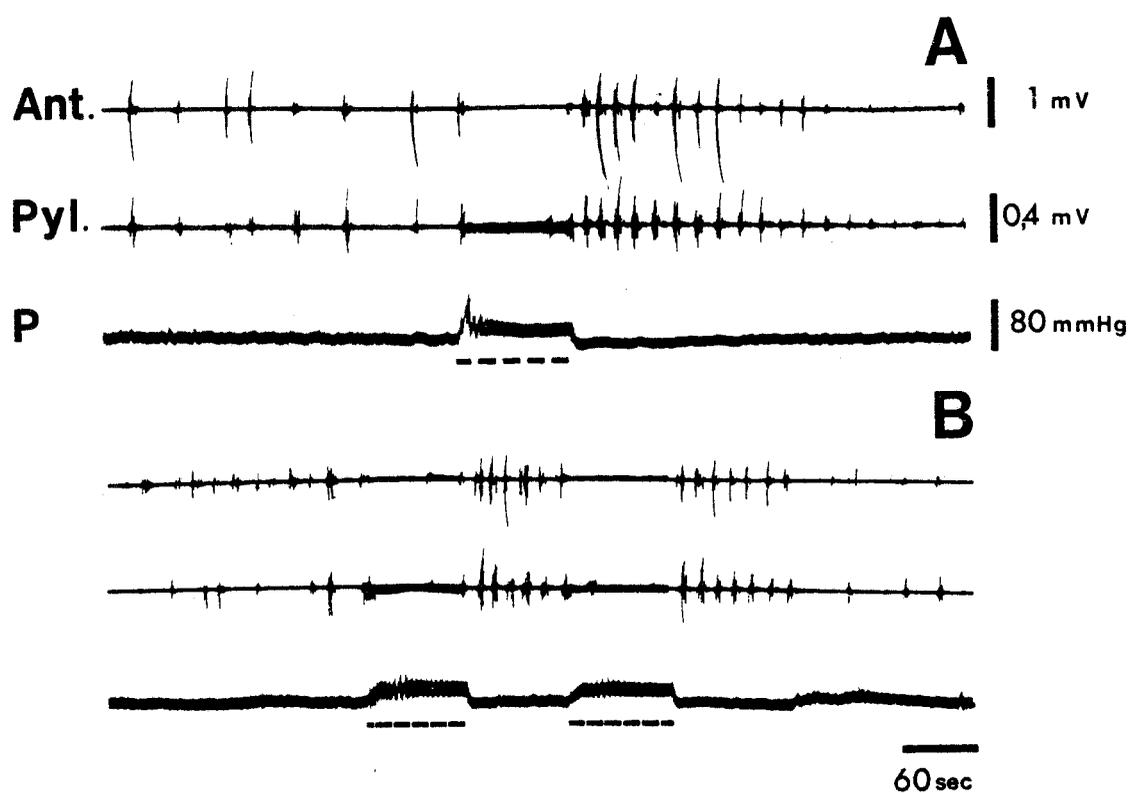


FIGURE 8

EFFET DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES DANS LEUR TRAJET ABDOMINAL.

En A, la stimulation du bout central du nerf vague abdominal (tronc ventral) par des chocs de 0,4 mA, 5 ms délivrés à la fréquence de 15 c/s ; traits pointillés) provoque l'inhibition de l'activité EMG spontanée de l'antré (Ant) et du pylore (Pyl), suivie d'un rebond post-inhibiteur de quelques minutes à la fin de la stimulation.

En B, une seconde stimulation portée pendant le rebond déclenché à la fin de la première stimulation inhibe l'hypermotricité qui caractérise celui-ci.

du nerf vague sectionné au cou. On induit ainsi pendant toute la durée de cette stimulation (3 à 4 minutes) une succession de salves à la fréquence de 5 par minute, associées à des augmentations de la pression antrale. La stimulation de l'extrémité centrale de ce même nerf par des chocs de 0,4 mA d'intensité, de 5 à 7 ms de durée, délivrés à la fréquence de 15 hertz pendant une à deux minutes entraîne l'inhibition de la motricité antrale évoquée chez 25 lapins (61 % des cas). Les salves cessent d'apparaître et la pression antrale est déprimée. Contrairement à ce que nous observons lors des inhibitions de la motricité spontanée, la motricité évoquée échappe aux effets inhibiteurs de la stimulation centrale en moins d'une minute sauf dans un cas : la durée des inhibitions est en moyenne de 57 ± 11 s (n = 75). Elle est indépendante de l'intensité, de la durée et de la fréquence des chocs délivrés (fig. 9 A-B). La motricité évoquée est augmentée chez 3 lapins (7 % des cas), tant que dure la stimulation centrale (fig. 7 B) ; elle est sans effet chez les 13 animaux restants (32 %). Dans tous les cas, l'efficacité de la stimulation afférente est attestée par l'observation contemporaine, soit de l'augmentation de la pression artérielle, soit de la chute de la pression dans le fundus.

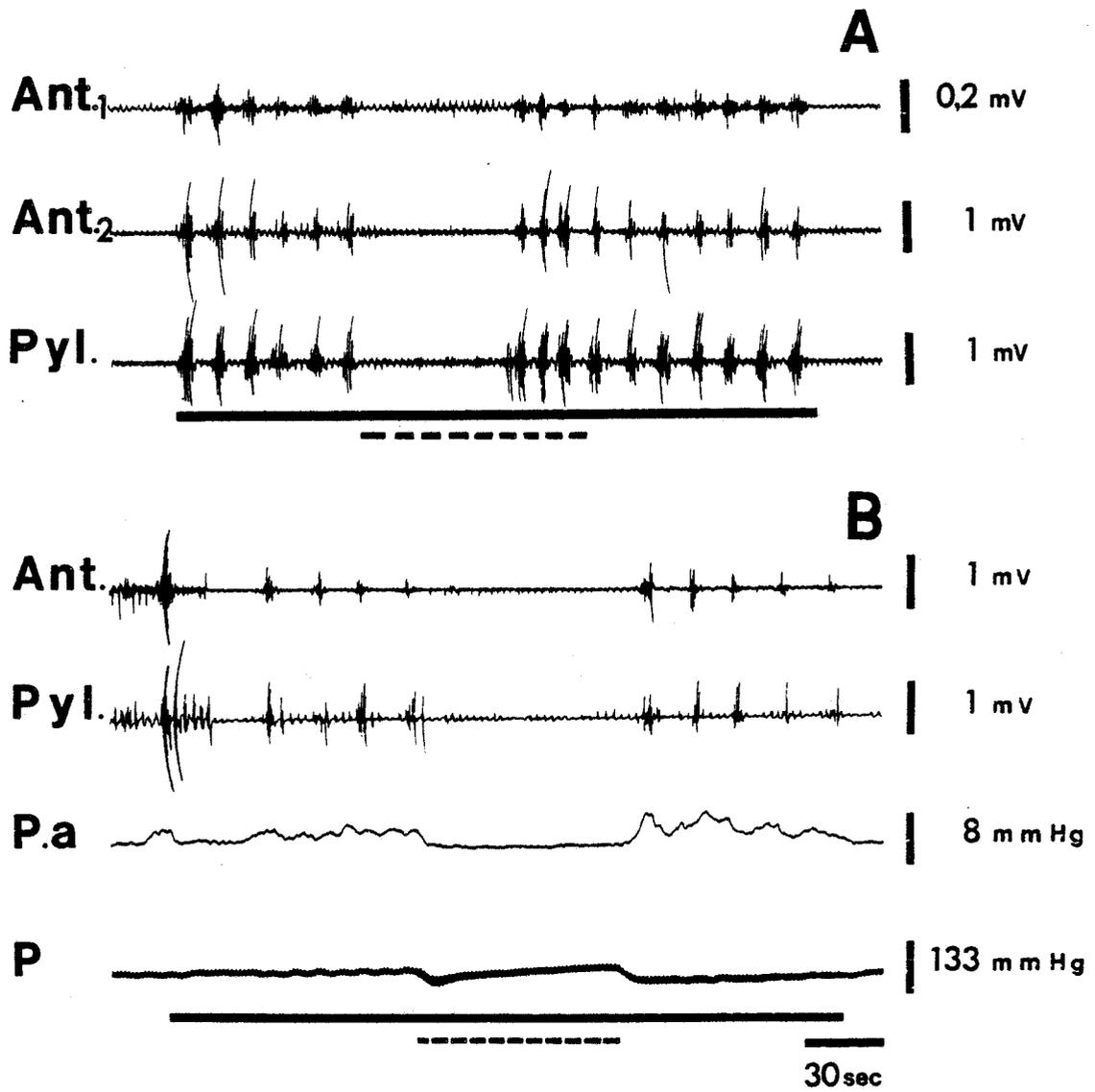
Il est difficile d'apprécier les effets de la stimulation des afférences vagales abdominales dans ce groupe d'animaux dont l'antré extériorise un rythme lent de salves, le plus souvent irrégulières. La section du nerf vague est effectuée en arrière du diaphragme, il est en effet difficile de dégager une longueur suffisante de l'extrémité périphérique du nerf sectionné pour y placer des électrodes de stimulation et évoquer une motricité régulière sur laquelle on pourrait éprouver les effets de la stimulation des afférences abdominales.

FIGURE 9

EFFETS DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES SUR LA MOTRICITE EVOQUEE.

En A, la stimulation du bout périphérique du nerf vague (5 c/s, 1 ms, 0,3 mA ; trait plein) évoque une activité EMG qui est recueillie sur l'antré à 2 cm (Ant₁) et 1 cm (Ant₂) du pylore et sur le pylore lui-même (Pyl). La stimulation du bout central du même nerf (15 c/s, 7 ms, 0,4 mA, traits pointillés) provoque l'inhibition de l'activité EMG évoquée. Cette inhibition cesse avant la fin de la stimulation centrale.

En B, la stimulation des afférences vagues (15 c/s, 5 ms, 0,3 mA ; traits pointillés) provoque l'inhibition de l'activité EMG recueillie sur l'antré (Ant) et sur le pylore (Pyl), évoquée par la stimulation périphérique du même nerf (trait plein, 5 c/s, 1 ms, 0,3 mA). On enregistre en même temps un arrêt des contractions antrales : la pression dans l'antré (P.a) reste à son niveau de base. On note également des variations de la pression artérielle (P.). Cette figure 9B montre le seul cas où l'inhibition est observée pendant toute la durée de la stimulation centrale (75 secondes).



c/ Résultats globaux

Comme le montre le tableau 2, la répartition des types de réponses (inhibition, excitation de la motricité antrale, absence d'effet) est semblable, que les expériences de stimulation centrale du nerf vague soient réalisées sur des animaux extériorisant une motricité antrale régulière ou sur des animaux chez lesquels on a déclenché cette motricité. L'inhibition de la motricité antrale est obtenue chez un peu plus de la moitié des lapins dans les conditions expérimentales aiguës.

	(-)	(+)	(0)
Motricité antrale régulière et spontanée (n = 39)	20 (51 %)	4 (10 %)	15 (39%)
Motricité antrale évoquée (n = 41)	25 (61 %)	3 (7 %)	13 (32 %)
TOTAL (n = 80)	45 (56 %)	7 (9 %)	28 (35 %)

Tableau 2 : Effet de la stimulation des afférences dans leur trajet cervical sur la motricité antrale spontanée ou évoquée (- : inhibition ; + : excitation ; 0 : pas d'effet).

Sur 54 des 80 lapins étudiés, on a tiré au hasard, au début de l'expérience, quel serait le vague stimulé, afin de déterminer si la nature et le pourcentage des réponses dépendaient du côté stimulé. Le tableau 3 montre la répartition des types de réponses pour l'ensemble des 54 animaux.

	(-)	(+)	(0)
Stimulation des afférences vagales droites (n = 26)	12 (46 %)	4 (15 %)	10 (39 %)
Stimulation des afférences vagales gauches (n = 28)	14 (50 %)	2 (7 %)	12 (43 %)
TOTAL (n = 54)	26 (48 %)	6 (11 %)	22 (41 %)

Tableau 3 : Effets de la stimulation des afférences vagales droites et gauches dans leur trajet cervical sur la motricité antrale (- : inhibition ; + : excitation ; 0 : pas d'effet).

On obtient presque autant d'inhibitions en réponse à la stimulation des afférences droites ($n = 12$) que des afférences gauches ($n = 14$). Le pourcentage de réponses inhibitrices (46 et 50 %) ne dépend vraisemblablement pas du côté stimulé.

B/ Chez l'animal éveillé

La stimulation des afférences vagales dans leur trajet cervical déclenche l'inhibition de l'activité électromyographique de l'antré et du pyllore, chez 17 lapins sur les 21 étudiés dans les conditions expérimentales chroniques, soit dans 81 % des cas. Elle est sans effet chez 4 lapins et nous n'avons jamais observé de réponse excitatrice. Lorsqu'elle existe, l'inhibition est obtenue chaque jour pendant 10 à 15 jours consécutifs, à condition d'augmenter l'intensité des chocs. Elle persiste pendant toute la durée de la stimulation, et les salves ne réapparaissent que 10 à 30 secondes après l'arrêt de celle-ci (fig. 10). Nous n'avons jamais observé de rebond post-inhibiteur.

L'inhibition est généralement obtenue pour des paramètres de stimulation plus faibles que dans les expériences aiguës. Pour une intensité des chocs comparable (0,4 mA), nous avons induit une inhibition complète par des chocs de 3 ms de durée, délivrés à la fréquence de 5 hertz. Lorsque l'on augmente la fréquence à 15 hertz, l'inhibition est obtenue pendant toute la durée de la stimulation, si la durée des chocs est supérieure à 0,5 ms. Pour une durée de 0,5 ms, l'inhibition apparaît encore mais l'activité électromyographique échappe à la stimulation en 70 secondes. Lorsqu'on maintient constantes l'intensité et la durée

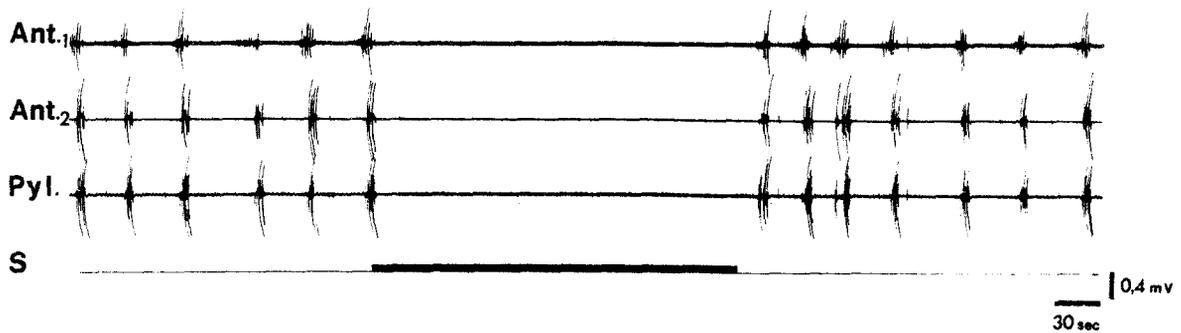


FIGURE 10

EFFET DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES CHEZ L'ANIMAL EVEILLE.

Chez l'animal éveillé, la stimulation (S) de l'extrémité centrale du nerf vague sectionné au cou (5 c/s, 3 ms, 0,8 mA) provoque l'inhibition de l'activité EMG recueillie sur l'antra à 2 cm (Ant_1) et à 1 cm (Ant_2) du pylore et sur le pylore (Pyl). L'inhibition se maintient pendant toute la durée de la stimulation (4 mn environ) et se poursuit dans cet exemple pendant 15 secondes à l'arrêt de la stimulation.

des chocs à 0,4 mA et 5 ms, l'inhibition cesse avant la fin de la stimulation, si leur fréquence est au moins égale à 5 Hz. Pour des fréquences supérieures, l'échappement n'est plus observé. L'allure de l'inhibition dépend donc des paramètres de la stimulation. Nous avons pratiqué une anesthésie tronculaire du nerf vague au dessus du site des électrodes chez deux lapins ; les stimulations qui, avant l'anesthésie du nerf, déclenchaient l'inhibition ne sont plus efficaces.

3. Influence des sections nerveuses et des substances pharmacologiques

A/ Expériences dans les conditions aiguës

Nous avons étudié les effets de la section du nerf vague contralatéral chez 26 lapins parmi les 80 répertoriés dans le tableau 2. Vingt d'entre eux montraient en réponse à la stimulation des afférences vagales une inhibition de l'activité spontanée (n = 7) ou évoquée par la stimulation périphérique du nerf vague (n = 13) ; les six autres répondaient par une augmentation de l'activité spontanée (n = 4) ou évoquée (n = 2). La réponse, qu'elle soit inhibitrice ou excitatrice, persiste dans tous les cas après la section du vague contralatéral, de même que l'augmentation de la pression artérielle. Par contre, lorsque nous avons enregistré en même temps les variations de la pression fundique (n = 5), le relâchement du fundus n'est plus obtenu.

La section des nerfs splanchniques est pratiquée chez 17 de ces lapins bivagotomisés dont 12 présentaient une inhibition et 5 une excita-

tion. La réponse à la stimulation des afférences vagales subsiste dans 16 cas sur 17. Le tableau 4 montre le détail des résultats obtenus chez les 17 lapins bivagotomisés, après la section bilatérale des nerfs splanchniques. Il apparaît que la bivagotomie suivie de la splanchnectomie est sans effet sur les réponses inhibitrices.

	(-)	(+)
Motricité spontanée (n = 8)	5/5	2/3
Motricité évoquée (n = 9)	7/7	2/2

Tableau 4 : Nombre d'animaux bivagotomisés chez lesquels la réponse excitatrice (+) ou inhibitrice (-) à la stimulation des afférences vagales, persiste après la section des splanchniques.

Un second lot de 10 lapins est utilisé pour préciser les voies par lesquelles s'exercent de telles réponses inhibitrices ou excitatrices. Quatre à cinq jours avant l'expérimentation dans les conditions aiguës,

on procède sous anesthésie à l'ablation des glandes surrenales, des ganglions coeliaques et à la section des nerfs splanchniques. L'estomac de ces animaux est ainsi privé, en principe, de toute influence sympathique de nature nerveuse ou humorale. Dans tous les cas, nous enregistrons une motricité régulière de l'antré et du fundus. La stimulation centrale d'un nerf vague sectionné, dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment, provoque chez 7 lapins sur 10 le relâchement du fundus suivie d'une contraction de rebond à la fin de la stimulation (fig. 11 A). Chez 5 de ces lapins, on obtient en plus l'inhibition de la motricité antrale (fig. 12 A). Deux types d'expériences sont alors réalisées chez ces 5 animaux. Chez 2 d'entre eux, la section du nerf vague contralatéral précède celle de la moelle cervicale. L'inhibition persiste après la bivagotomie. Elle disparaît après la section de la moelle chez un seul lapin, le second n'ayant pas survécu à la spinalisation. Chez les 3 lapins restants, l'ordre des opérations est inversé : la section de la moelle est effectuée avant celle du nerf vague contralatéral. Dans tous les cas ($n = 3$), l'inhibition persiste après la spinalisation et disparaît après la section vagale. La bivagotomie supprime toujours le relâchement fundique induit par la stimulation des afférences vagues (fig. 11 B-C). La section de la moelle est sans effet.

B/ Expériences dans les conditions chroniques

Trois séries d'expériences sont réalisées sur des animaux dont l'activité EMG de l'antré et du pyllore est inhibée par la stimulation des afférences vagues dans les conditions expérimentales chroniques.

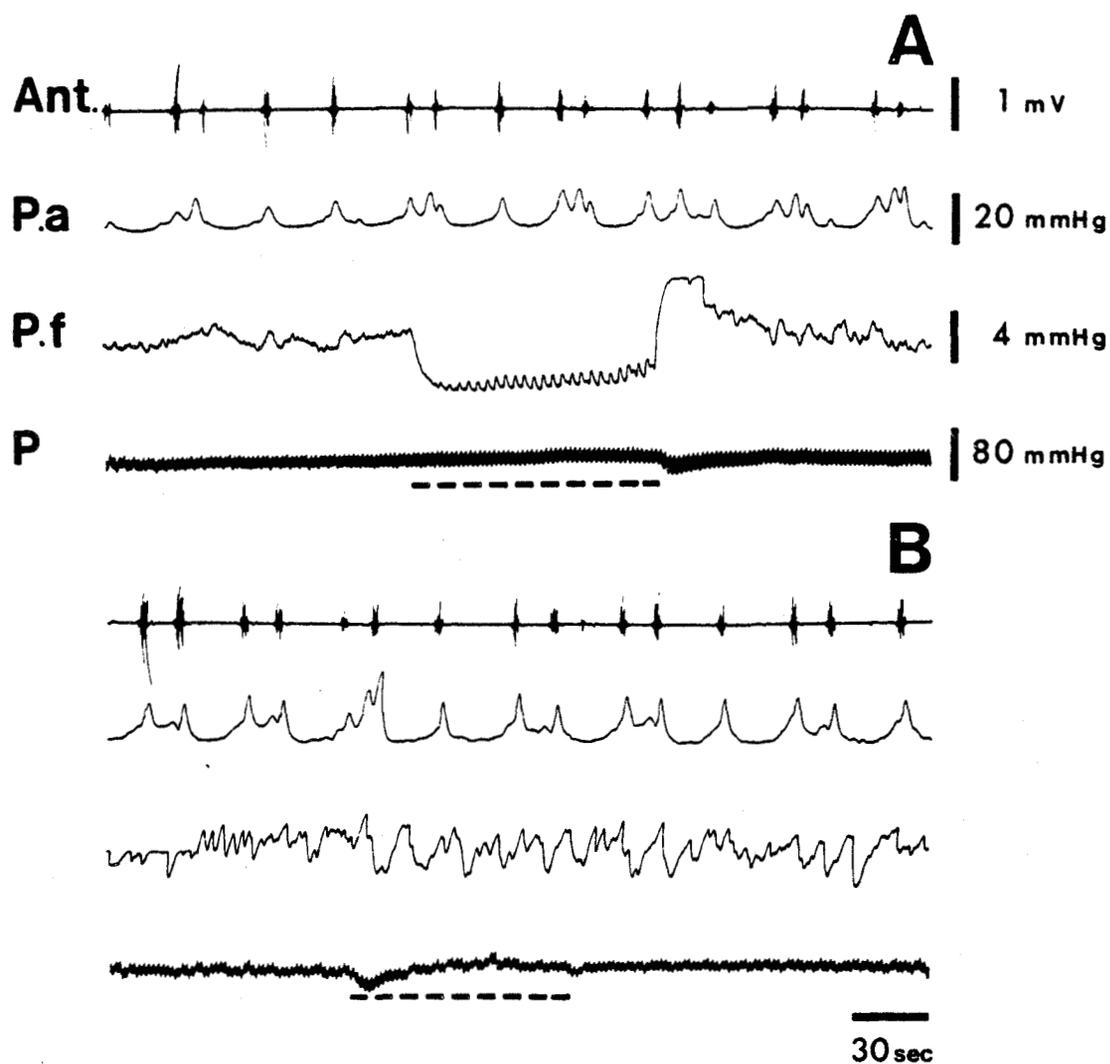


FIGURE 11

EFFET DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES CHEZ UN LAPIN BISURRENALECTOMISE ET BISPLANCHNECTOMISE.

En A, la stimulation du bout central du nerf vague (traits pointillés, 15 c/s, 5 ms, 0,4 mA) ne provoque pas d'inhibition de l'activité EMG recueillie sur l'antré (Ant), ni d'inhibition de l'activité mécanique (P.a). Par contre elle induit un net relâchement du fundus suivi d'un effet de rebond post-inhibiteur.

En B, même enregistrement qu'en A après la section du nerf vague contralatéral. Le relâchement du fundus n'apparaît plus.

P : pression artérielle.

Chez 9 d'entre eux, on pratique soit la section du nerf vague contralatéral (n = 7), soit son anesthésie locale grâce à une injection tronculaire de xylocaïne (n = 2). L'inhibition apparaît encore dans tous les cas. Dans un second groupe de 4 lapins, on sectionne à 24 heures d'intervalle les nerfs splanchniques, puis le nerf vague contralatéral. Après chaque intervention sous anesthésie générale et récupération des animaux, l'inhibition de l'activité électromyographique de l'antré et du pylore persiste en réponse à la stimulation des afférences vagales. Dans un dernier groupe de 4 animaux, les glandes surrénales sont enlevées, les ganglions coeliaques détruits et les nerfs splanchniques sectionnés au cours d'une même opération. Lorsqu'on stimule les afférences vagales 48 heures après, on observe chez les 4 lapins que l'activité de salves est toujours inhibée. Cette inhibition persiste dans tous les cas après que le nerf vague contralatéral a été sectionné. La destruction du système sympathique est également sans effet.

C/ Action des drogues

Les inhibitions ou les excitations de la motricité antrale induites par la stimulation des afférences vagales ne sont jamais supprimées par les adrénobloquants (Phentolamine, 1 à 3 mg/Kg ; propranolol, 2 mg/Kg), que ces substances soient injectées avant ou après la section du nerf vague contralatéral, celle des nerfs splanchniques, dans les conditions expérimentales aiguës ou chez les animaux éveillés. Par contre, l'augmentation de la pression artérielle observée dans les conditions expérimentales aiguës en même temps que la réponse antrale manque dans

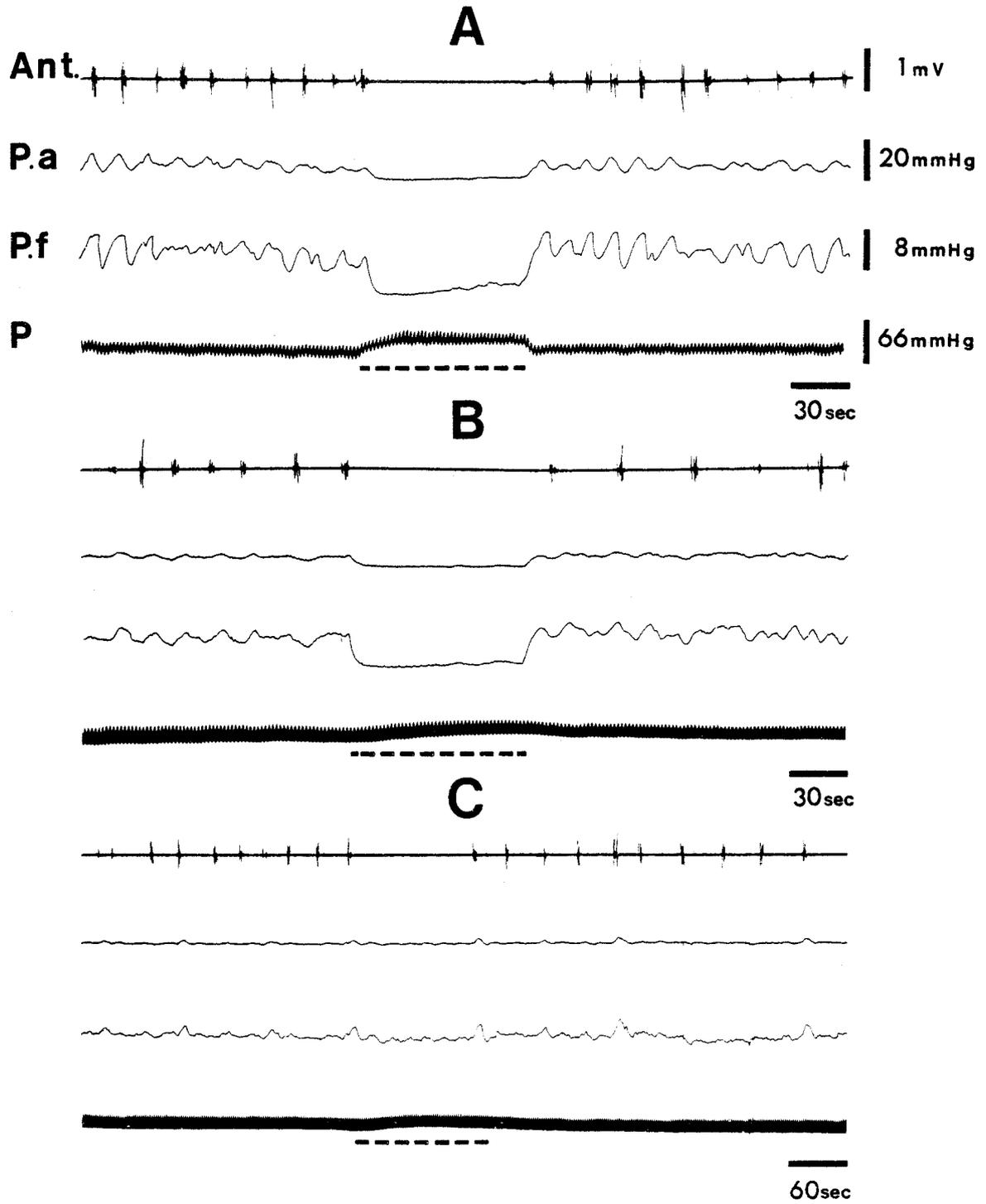
FIGURE 12

INFLUENCE DE LA SECTION DU VAGUE CONTRALATERAL ET DE LA PHENTOLAMINE SUR LES REPOSES A LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES CHEZ L'ANIMAL BISURRENALECTOMISE ET BISPLANCHNECTOMISE.

En A, la stimulation des afférences vagues (traits pointillés, 15 c/s, 5 ms, 0,4 mA) entraîne l'inhibition de l'activité EMG (Ant) et mécanique (P.a) de l'antré, le relâchement fundique (P.f) et l'augmentation de la pression artérielle (P).

En B, l'injection intraveineuse de 3 mg/Kg de phentolamine ne modifie pas les réponses gastriques à la stimulation centrale du vague. L'augmentation de la pression artérielle par contre manque pratiquement.

En C, l'inhibition de la motricité antrale persiste après la section du nerf vague contralatéral, alors que le relâchement du fundus disparaît totalement. Comme la fréquence des salves diminue après la bivagotomie la stimulation des afférences a été prolongée jusqu'à l'apparition d'un échappement.



tous les cas (fig. 12 B). En ce qui concerne la guanéthidine (5 mg/Kg), l'inhibition évoquée persiste chez 8 lapins sur 8 dans les conditions expérimentales aiguës et chez 3 lapins éveillés sur 5. La naloxone injectée aux doses de 0,25 à 1 mg/Kg chez 3 lapins éveillés est restée sans effet sur l'inhibition.

4. Conclusion

La stimulation des afférences vagales par des chocs de durée supérieure à 0,1 ms entraîne une augmentation de la motricité antrale et par des chocs de durée supérieure à 0,2 ms, la contraction soutenue du fundus. Après l'injection d'atropine, elle détermine, pour des chocs d'au moins 0,2 ms, une chute de la pression dans le fundus, qui traduit le relâchement de la musculature de ce compartiment gastrique.

La stimulation des afférences vagales dans leur trajet cervical induit l'inhibition de la motricité de l'estomac distal (antre et pylore) dans 56 % des expériences réalisées dans les conditions aiguës, que cette motricité soit spontanée ou évoquée. Cette inhibition est plus fréquemment obtenue (81 %) chez les lapins éveillés et apparaît pour des stimulations par des chocs de plus faible durée (0,5 - 1 ms vs 5 - 7 ms). Elle existe aussi, lorsqu'on stimule les afférences vagales dans leur trajet abdominal. On observe en même temps que la réponse de l'antre une augmentation de la pression artérielle et une chute de la pression fundique. Ce relâchement n'apparaît plus après la section du nerf vague contralatéral, alors que

L'inhibition ou l'excitation de la motricité antrale subsiste dans tous les cas. La section des nerfs splanchniques, l'injection de substances bloquant les récepteurs adrénérgiques ne modifient pas ces réponses. L'inhibition de l'activité antrale est également obtenue sur des lapins chez lesquels on a préalablement supprimé les glandes surrénales, les ganglions coeliaques et les nerfs splanchniques. Elle disparaît après que le nerf vague contralatéral et la moelle cervicale aient été tous les deux sectionnés.

III - STIMULATION ELECTRIQUE DES NERFS SPLANCHNIQUES

Les expériences de stimulation des nerfs splanchniques sont réalisées dans les conditions expérimentales aiguës sur 30 lapins.

1. Effet de la stimulation des efférences splanchniques

A/ Sur la motricité gastrique spontanée

La stimulation de l'extrémité périphérique des nerfs splanchniques dans leur trajet thoracique ou abdominal est réalisée chez 7 animaux extériorisant une motricité régulière de l'antra et du pylore. Elle est restée sans effet chez 3 lapins, même en augmentant ses paramètres. Le rythme des salves est inhibé chez un seul lapin par des stimulations relativement faibles (0,4 mA, 0,5 ms, 10 Hz) et retrouve son niveau initial 10 à 15 secondes après l'arrêt des stimulations. Cette inhibition persiste après l'injection de la phentolamine (3 mg/Kg), mais disparaît sous hexaméthonium (10 mg/Kg). Dans les trois autres cas, des chocs de 0,4 mA d'intensité, de 5 à 6 ms de durée, délivrés à la fréquence de 10 à 15 par seconde, détermine une augmentation de la fréquence des salves qui atteint 5 par minute. L'amplitude maximale des potentiels s'accroît de 0,3 mV à 0,75 mV. Des variations régulières de la pression antrale apparaissent mais restent de faible amplitude (1 à 2,5 mmHg). L'augmentation de la motricité antrale est immédiate et persiste après l'arrêt de la stimulation pendant 3 à 6 minutes. L'activité est totalement supprimée, lorsqu'on stimule le bout central du nerf vague pendant cette période (fig. 13 A). Sous l'action de la phentolamine, la réponse excitatrice

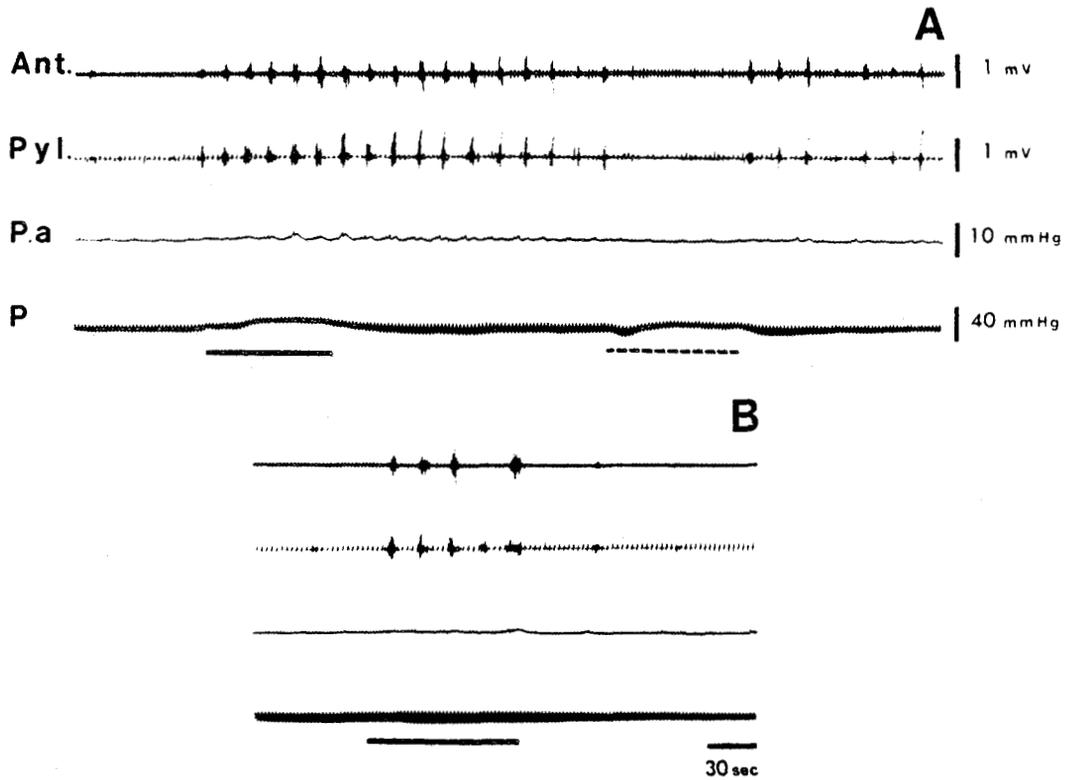


FIGURE 13

EFFET DE LA STIMULATION DU BOUT PERIPHERIQUE DES NERFS SPLANCHNIQUES SUR LA MOTRICITE SPONTANEE.

En A, la stimulation efférente des nerfs splanchniques (trait plein, 10 c/s, 5 ms, 0,4 mA) provoque l'augmentation de l'activité EMG recueillie sur l'antré (Ant) et sur le pylore (Pyl). Cette augmentation se poursuit pendant plusieurs minutes après l'arrêt de la stimulation. Pendant cette période, la stimulation des afférences vagales (traits pointillés, 15 c/s, 7 ms, 0,3 mA) provoque l'inhibition de la motricité. Dans tous les cas, on note une augmentation de la pression artérielle (P).

En B, la réponse excitatrice de l'antré et du pylore à la stimulation des efférences splanchniques est moins importante après l'injection de la phentolamine (3 mg/kg) ; l'effet prolongé post-stimulatoire a pratiquement disparu. L'augmentation de la pression artérielle n'apparaît plus pendant la stimulation.

n'est présente que pendant la stimulation (fig. 13 B). Elle disparaît après l'injection d'atropine. L'augmentation de la pression artérielle est obtenue régulièrement chez les 7 animaux pendant la stimulation splanchnique, sauf après l'injection de phentolamine.

B/ En l'absence de motricité spontanée

En l'absence de motricité spontanée, nous stimulons pendant 3 à 4 minutes le bout périphérique du nerf vague sectionné, pour évoquer une motricité régulière de l'estomac. Lorsque cette activité est installée, la stimulation périphérique des nerfs splanchniques supprime chez tous les animaux (n = 12) la réponse évoquée. A la différence de celle obtenue par la stimulation des afférences vagales, cette inhibition est durable ; l'activité électromyographique et les contractions de l'antré n'échappent pas à la stimulation et réapparaissent dans la majorité des cas 15 à 20 secondes après l'arrêt de la stimulation splanchnique (fig. 14). Nous n'avons jamais observé de rebond post-inhibiteur. Par contre, l'inhibition du tonus fundique cesse dès la fin de la stimulation. Dans tous les cas, l'inhibition de la motricité gastrique est accompagnée par l'augmentation de la pression artérielle.

Après l'injection des substances adrénobloquantes (Phentolamine, 1-3 mg/Kg ; Propranolol 2 mg/Kg) ou de Guanéthidine (1,5-5 mg/Kg), la stimulation périphérique des nerfs splanchniques ne provoque plus l'augmentation de la pression artérielle, mais l'inhibition de l'activité antrale et pylorique persiste dans 9 cas sur 12. Dans les 3 autres cas, la phentolamine (1 mg/Kg) empêche l'apparition de l'inhibition chez un lapin et la guanéthidine (1,5 mg/Kg), chez les deux autres. L'inhibition du tonus fundique est conservée dans tous les cas.

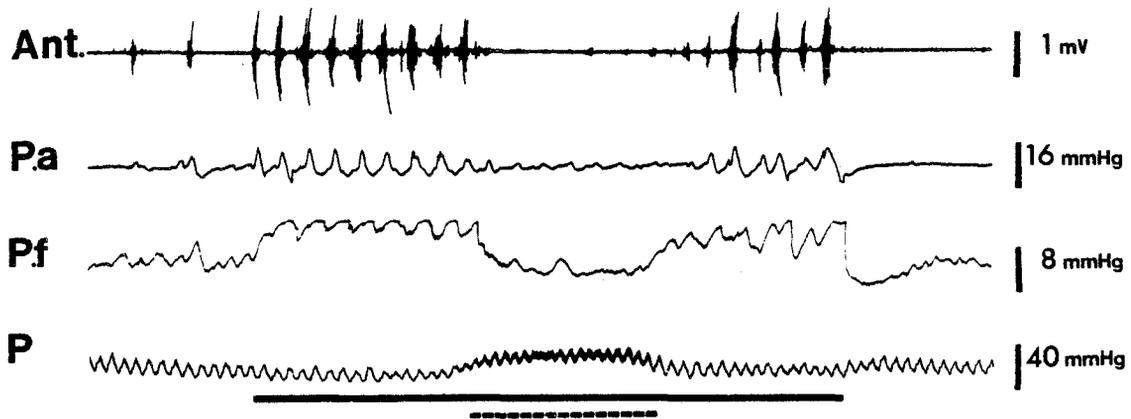


FIGURE 14

EFFET DE LA STIMULATION DES EFFERENCES SPLANCHNIQUES SUR
LA MOTRICITE EVOQUEE.

La stimulation du bout périphérique du nerf vague par des chocs de 0,3 mA, 1 ms, à la fréquence de 5 c/s (trait plein) induit la motricité de l'antré et l'augmentation du tonus fundique. La motricité gastrique est inhibée par la stimulation de l'extrémité périphérique des nerfs splanchniques par des chocs de 0,3 mA, 1 ms de durée à la fréquence de 15 c/s (traits en pointillés) : l'activité EMG ainsi que les contractions de l'antré disparaissent, la pression dans le fundus est déprimée. On note en même temps une augmentation de la pression artérielle. L'inhibition est durable. La motricité de l'antré ne réapparaît que 15 secondes après l'arrêt de la stimulation, alors que celle du fundus reprend immédiatement.

Type de réponse	(-)	(+)	(0)
sur motricité spontanée (n = 4)	4	7	0
sur motricité évoquée (n = 8)	7	0	1
Total (n = 12)	11 92 %	0 0 %	1 8 %

Tableau 5 : Réponses à la stimulation de l'extrémité centrale des nerfs splanchniques : (- : inhibition, + : excitation, 0 : sans effet).

2. Effet de la stimulation des afférences splanchniques

La stimulation de l'extrémité centrale des nerfs splanchniques sectionnés en avant du diaphragme est réalisée sur 12 lapins. Des trains de chocs de 0,3 mA d'intensité, de durée égale ou supérieure à 3 ms, délivrés à la fréquence de 5 par seconde, provoquent chez 11 d'entre eux l'inhibition de la motricité de l'antré et de l'activité EMG du pylore, que celles-ci soient spontanées (n = 4) ou évoquées par la stimulation des afférences vagales (n = 7). L'inhibition persiste pendant toute la durée de la stimulation, lorsqu'existe un rythme de base (fig. 15 A) ; l'activité évoquée échappe par contre à la stimulation et dans ces cas (n = 7), l'inhibition dure en moyenne 57 ± 8 s (fig. 16 A). Ces inhibitions sont identiques dans leur évolution à celles observées lors de la stimulation des afférences vagales dans les conditions expérimentales aiguës (fig. 6-9). La stimulation centrale des nerfs splanchniques ne provoque pas de réponse excitatrice. Elle reste sans effet chez un seul lapin. Mais dans tous les cas, elle entraîne l'augmentation de la pression artérielle.

L'inhibition de la motricité antrale et de l'activité EMG du pylore n'apparaît plus après la section des nerfs splanchniques contralatéraux chez les 8 lapins où cette section a été pratiquée (fig. 16 B). L'augmentation de la pression artérielle subsiste. La phentolamine (2-3 mg/Kg), le propranolol (2mg/Kg), la guanéthidine (5 mg/Kg) ne suppriment pas l'inhibition de la motricité de l'antré et du pylore. Ils empêchent par contre l'augmentation de la pression artérielle en réponse à la stimulation (fig. 15 B).

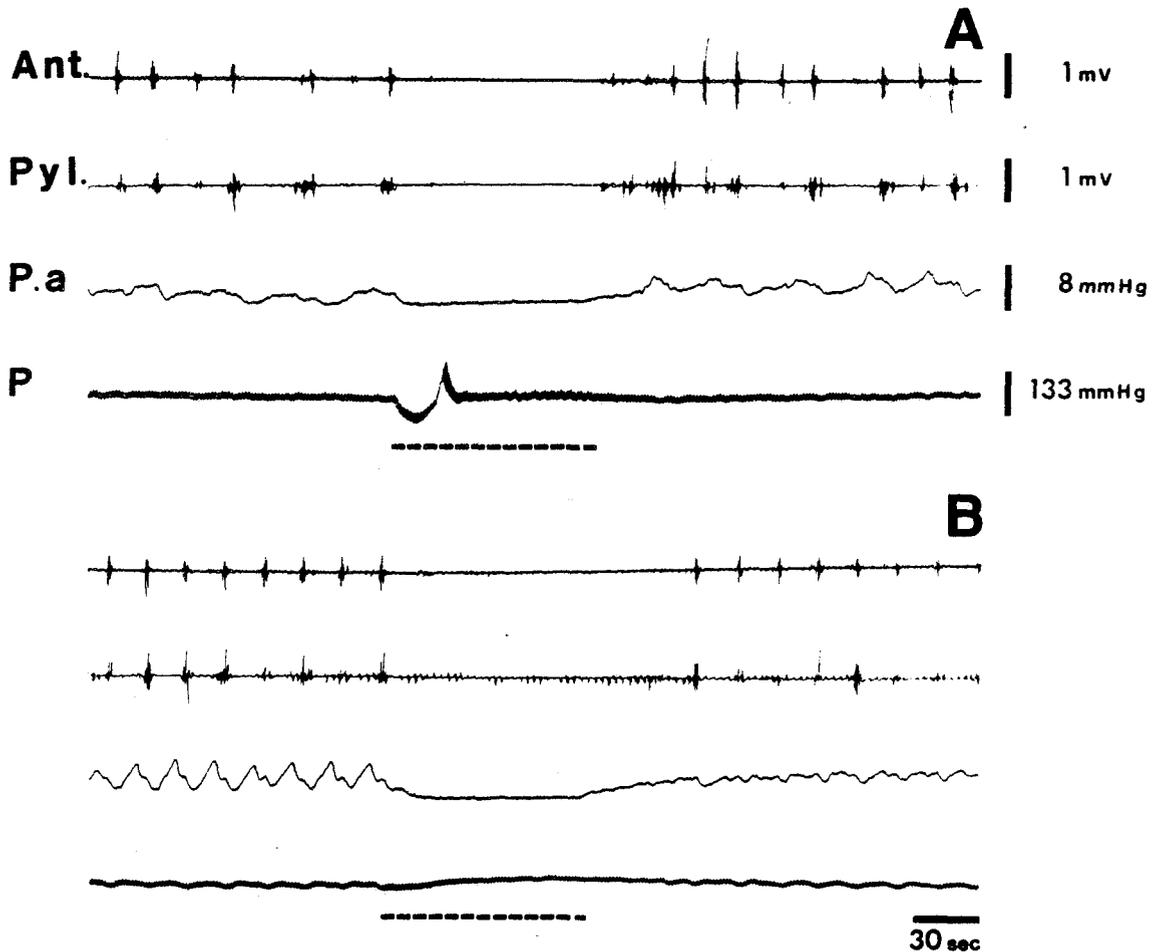


FIGURE 15

EFFET DE LA STIMULATION DES AFFERENCES SPLANCHNIQUES SUR LA MOTRICITE SPONTANEE.

En A, la stimulation de l'extrémité centrale des nerfs splanchniques (5 c/s, 3 ms, 0,3 mA) inhibe l'activité électromyographique et mécanique de l'antré et du pylore, inhibition qui dure pendant toute la stimulation. On note en même temps, une variation de la pression artérielle.

En B, l'inhibition provoquée par la stimulation des afférences splanchniques persiste toujours après injection de 2 mg/kg de phentolamine. Par contre, la variation de la pression artérielle disparaît.

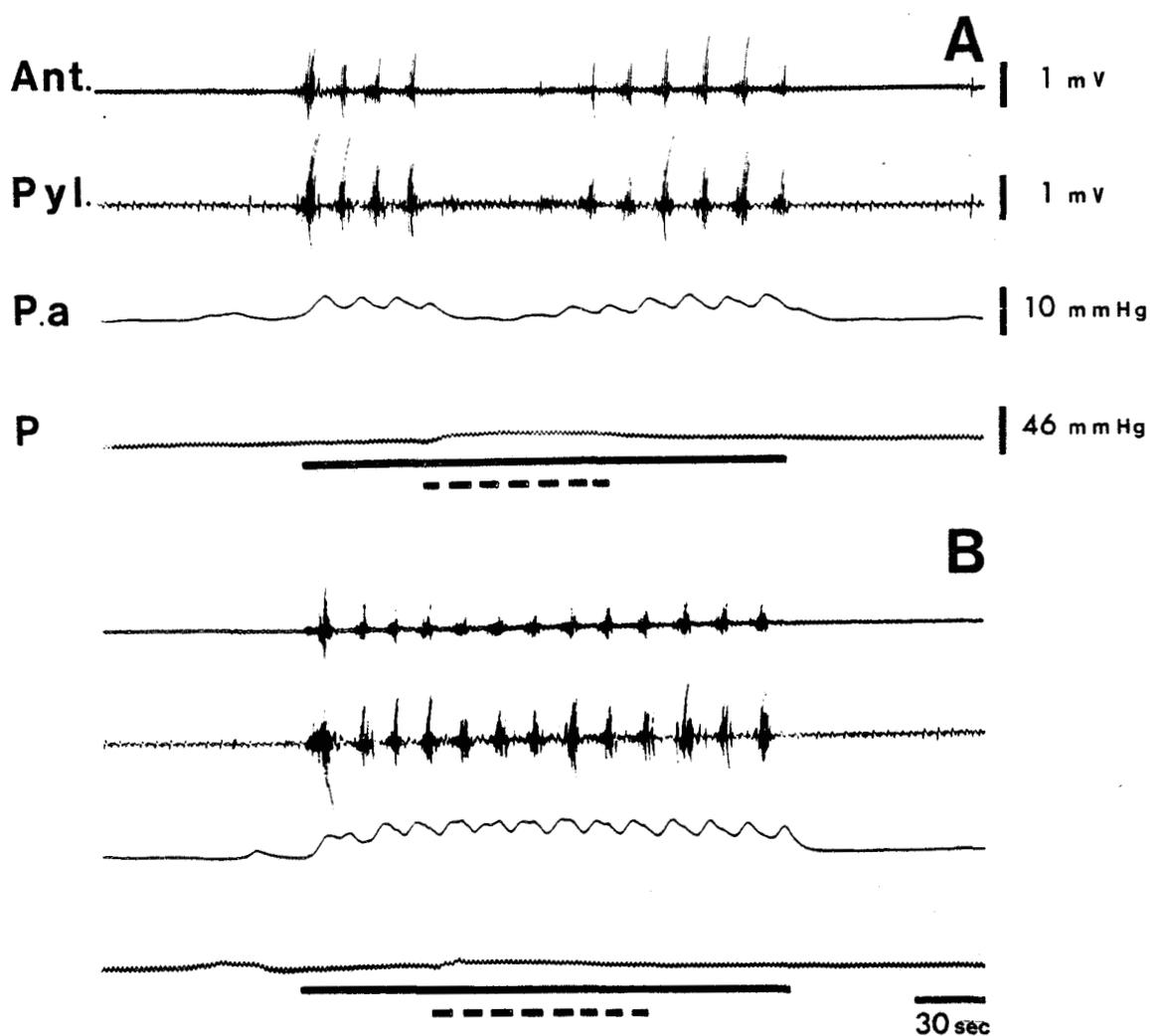


FIGURE 16

EFFET DE LA STIMULATION DES AFFÉRENCES SPLANCHNIQUES SUR LA MOTRICITE ÉVOQUÉE, AVANT ET APRES BISPLANCHNECTOMIE.

En A, la stimulation des afférences splanchniques (15 c/s, 5 ms, 0,4 mA, traits en pointillés) induit une inhibition de la motricité antro-pylorique évoquée par la stimulation du bout périphérique du vague (trait plein). L'inhibition cesse avant la fin de la stimulation.

En B, la réponse inhibitrice à la stimulation des afférences splanchniques disparaît totalement après la section des nerfs splanchniques contralatéraux.

En conclusion, deux faits sont à signaler. La stimulation périphérique des nerfs splanchniques produit le plus souvent l'inhibition de la motricité de l'estomac spontanée ou évoquée (13/19). L'inhibition qui est toujours déclenchée par la stimulation des afférences splanchniques, persiste après l'injection de substances sympatholytiques.

IV - EFFET DE LA DISTENSION DUODENALE

Dans les conditions expérimentales aiguës, l'inhibition de l'activité électromyographique de l'estomac distal par la distension du duodenum à 2,5 cm du pylore est seulement obtenue chez 10 lapins sur 25 (40 % des cas), que l'activité soit spontanée (n = 2) ou évoquée (n = 8). Elle cesse avant la fin de la distension, tout comme l'inhibition de la motricité évoquée, déclenchée par la stimulation électrique des afférences vagales. Elle n'apparaît généralement qu'à partir d'un volume de 3 ml et sa durée augmente pour des volumes de 3 à 5 ml (fig. 17 A). En d'autres termes, l'activité EMG de l'antré et du pylore échappe à l'inhibition d'autant plus tardivement que la distension est plus importante. L'inhibition dépend aussi de la position du ballonnet dans le duodenum. Pour un même volume, elle dure plus longtemps lorsque la distension est portée à 6 cm en aval du pylore que lorsque le ballonnet est gonflé dans l'ampoule duodénale, à 1 cm de ce sphincter. La phentolamine diminue la durée de l'inhibition d'environ 75 % (n = 3 , fig. 17 B) , mais la biva-gotomie demeure sans effet (n = 2).

La distension duodénale n'induit pas d'inhibition chez les 15 autres lapins (60 % des cas). Chez 6 d'entre eux, elle augmente la durée de l'inhibition déclenchée par la stimulation des afférences vagales.

DISCUSSION

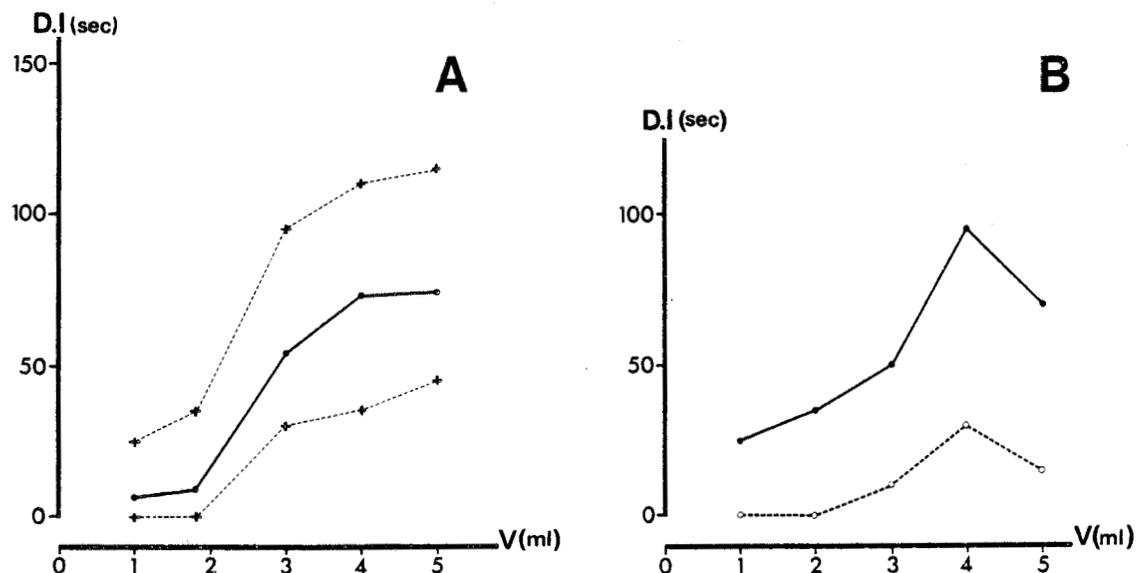


FIGURE 17

DUREES DES INHIBITIONS DE L'ACTIVITE EMG DE L'ANTRE EN FONCTION DES VOLUMES DE DISTENSION DUODENALE.

En A, l'inhibition apparaît lorsque le duodenum est distendu par un volume de 3 ml d'air à 2,5 cm du pylore. Sa durée (D.I en seconde) augmente avec le volume de la distension (V en ml). (en trait plein, moyennes des valeurs obtenues chez 4 lapins ; en traits pointillés, valeurs extrêmes).

En B, l'inhibition de l'activité EMG induite par la distension dure moins longtemps après injection de phentolamine (0,3 mg/kg). Elle apparaît pour des volumes de distension plus importants.

I - MOTRICITE GASTRIQUE ET CONDITIONS EXPERIMENTALES

L'activité régulière de l'antré et du pylore, que l'on observe chez les lapins éveillés, n'existe plus chez 45 % des animaux préparés dans les conditions expérimentales aiguës. La disparition de la motricité gastrique a vraisemblablement pour origine les stimulations nociceptives provoquées par la laparotomie et la manipulation des viscères, lors de la pose des électrodes. De telles stimulations sont connues pour déclencher l'inhibition réflexe de la motricité du tube digestif, chez le chat par l'intermédiaire des nerfs sympathiques adrénérergiques (GERNANDT et ZOTTERMAN, 1946 ; NILSSON et JUNG, 1973) et de la sécrétion d'adrénaline (FURNESS et COSTA, 1974). Selon ABRAHAMSSON, GLISE et GLISE (1979), elles induisent en plus un relâchement durable de l'estomac, par la mise en jeu réflexe de fibres vagues inhibitrices non-adrénérergiques non-cholinérergiques. En fait, lorsqu'on réalise les expériences dans les conditions aiguës chez des lapins (n = 10) dont les glandes surrénales ont été supprimées et les nerfs splanchniques sectionnés 4 à 5 jours auparavant, l'estomac extériorisé dans tous les cas une motricité spontanée, en dépit des stimulations résultant de la préparation des animaux. On peut conclure de ces observations que chez le lapin, l'inhibition provoquée par les stimulations nociceptives résulte plutôt de la mise en jeu de réflexes sympathiques adrénérergiques.

II - EFFETS DE LA STIMULATION ET DES EFFERENCES VAGALES

Beaucoup d'expériences relatives à l'étude du rôle des efférences vagues sur la motricité gastrique sont réalisées sur l'estomac entier

(MARTINSON et MUREN, 1963 ; MARTINSON, 1964). La technique de l'estomac divisé empruntée à ANDREWS et SCRATCHERD (1980) chez le furet permet de préciser la nature et le rôle de l'innervation vagale sur chacune des deux régions fonctionnellement différentes que sont le fundus et l'antré.

1. Effets sur le fundus

Dans le cas du fundus, la stimulation provoque essentiellement une augmentation du tonus qui se maintient ou diminue graduellement pendant la stimulation. A l'arrêt de celle-ci, on enregistre chez la plupart des lapins un relâchement d'une durée de 25 à 30 secondes. Des réponses similaires sont recueillies chez le furet ; le relâchement du fundus après la stimulation est cependant de plus longue durée lorsqu'il existe (ANDREWS et SCRATCHERD, 1980). La diminution graduelle du tonus pendant la stimulation et sa chute brutale à la fin de celle-ci peuvent s'expliquer par l'activation de fibres vagues dont les effets inhibiteurs contrebalancent les effets des fibres excitatrices cholinergiques. Le relâchement observé pendant la stimulation vagale sous atropine confirme leur existence chez ces lapins. De telles efférences vagues à effet inhibiteur sont présentes chez le chat (MARTINSON et MUREN, 1963 ; MARTINSON, 1964), le chien (BURNS et REINKE, 1971) et le furet (ANDREWS et SCRATCHERD, 1980). Dans quelques cas, la réponse fundique est caractérisée par un plateau, sans qu'on observe de chute de la pression pendant ou après la stimulation. Ce type de réponse laisse supposer que les fibres vagues à effet inhibiteur n'ont pas été activées. Chez de tels lapins sous atropine, on n'observe jamais de relâchement pendant la stimulation.

Tout se passe comme si chez ces animaux, les fibres vagues à effet inhibiteur du fundus étaient absentes du vague stimulé ou difficilement excitables dans nos conditions expérimentales.

Le relâchement fundique obtenu sous atropine n'est pas affecté par les adrénobloquants ni par la guanéthidine ; il disparaît totalement sous l'action de l'hexaméthonium. Il résulte donc de la mise en jeu de fibres vagues pré-ganglionnaires qui activent des neurones inhibiteurs post-ganglionnaires non-adrénergiques non-cholinergiques. Plusieurs candidats médiateurs sont évoqués pour ces neurones. BURNSTOCK (1972, 1975), BURNSTOCK et al. (1978) accumulent des arguments en faveur de l'ATP ou d'un nucléotide dérivé ; ils qualifient les neurones post-ganglionnaires inhibiteurs de "purinergiques". Le vasoactive intestinal polypeptide (VIP) serait un autre candidat. Le relâchement gastrique provoqué par la stimulation des efférences vagues sous atropine s'accompagne de l'augmentation de la concentration du VIP dans le sang veineux provenant de l'estomac (FAHRENKRUG, 1978). Comme la dopamine est capable de provoquer le relâchement gastrique, elle a été également évoquée comme médiateur (VALENZUELA, 1976). Elle est surtout considérée comme un neurotransmetteur du système nerveux central (THORNER, 1975) et n'est pas mise en évidence au niveau périphérique. La stimulation vagale sous atropine détermine un relâchement du fundus qui, chez le lapin, se termine dès la fin de la stimulation, à la différence de ce qui est observé chez le chat (MARTINSON et MUREN, 1963) et le furet (ANDREWS et SCRATCHERD, 1980). Dans ces deux espèces, la pression fundique retourne à son niveau initial respectivement en 15 à 20 mn et 3 à 5 mn. L'action du transmetteur responsable du relâchement a donc une durée de demi-vie nettement plus

courte chez le lapin, ce qui est en faveur d'un neuromédiateur différent de celui responsable du relâchement chez le chat et le furet.

2. Effets sur l'antré

Dans le cas de l'antré, la stimulation des efférences induit des contractions rythmiques ou augmente leur fréquence initiale. L'atropine supprime ces effets, confirmant ainsi les données classiques de l'innervation cholinergique vagale excitatrice de la motricité antrale (LANGLEY, 1898 ; MC SWINEY, 1931). La contraction de rebond, qui apparaît sous atropine à l'arrêt de la stimulation, n'est pas cholinergique. Ce phénomène de rebond est classiquement observé à l'arrêt de la stimulation transmurale des plexus myentériques de l'intestin sous atropine et substances sympatholytiques. Cette stimulation entraîne un relâchement de la musculature intestinale par la mise en jeu des neurones non-adrénergiques, non-cholinergiques inhibiteurs présents dans les plexus (BURNSTOCK, 1972, 1975). On peut supposer par analogie que le rebond de l'antré sous atropine, traduit dans nos expériences, l'existence de fibres vagales faisant synapses dans les parois de l'antré avec un tel système de neurones post-ganglionnaires. La densité de ce réseau serait cependant insuffisante pour provoquer pendant la stimulation sous atropine le relâchement de cette région, à la différence de ce qui est observé pour le fundus.

3. Nature des fibres vagales à destination de l'estomac

Le nerf vague efférent contient chez le chat deux contingents de fibres, différentes par leur seuil d'excitation ; les unes à bas seuil

augmentent la motricité de l'estomac, tandis que les secondes à seuil élevé produisent un relâchement marqué du fundus (MARTINSON et MUREN, 1963 ; MARTINSON, 1965). La technique de l'estomac divisé permet de préciser chez le lapin, la destination des fibres efférentes que nous stimulons électriquement. Des fibres appartenant à trois contingents sont ainsi mises en évidence : les unes innervent l'antra et sont excitatrices ; celles des deux autres catégories sont destinées au fundus et sont excitatrices ou inhibitrices. Grâce à un artifice expérimental permettant de visualiser l'activité des fibres préganglionnaires vagales chez le chien éveillé, ROMAN et TIEFFENBACH (1972) montrent dans cette espèce l'existence de ces trois types de fibres. Chez le furet dont la motricité antrale spontanée est résistante à l'atropine, l'inhibition obtenue pendant la stimulation du vague périphérique sous atropine est en faveur de la présence d'une 4ème catégorie, celle de fibres à effet inhibiteur destinées à l'antra (ANDREWS et SCRATCHERD, 1980). Chez le lapin la motricité de l'antra est supprimée par l'atropine. Puisque la stimulation des efférences vagales dans ces conditions n'entraîne jamais de relâchement antral, l'existence de cette 4ème catégorie de fibres vagales ne peut être prouvée directement. Comme nous l'avons exposé précédemment la contraction antrale de rebond observée sous atropine à l'arrêt de la stimulation pourrait témoigner de la présence dans le nerf vague de telles fibres, qui attaqueraient un réseau peu dense de neurones inhibiteurs post-ganglionnaires dans cette partie de l'estomac.

Chez le chat, les fibres excitatrices de la motricité gastrique sont nettement plus excitables que les fibres inhibitrices. Les premières sont stimulées au seuil par des chocs de 0,02 ms et les secondes par des chocs de 0,2 ms. Les fibres vagales excitatrices sont de plus gros

diamètre que les fibres inhibitrices (MARTINSSON et MUREN, 1963). Chez le lapin, les fibres excitatrices à destination de l'antra sont légèrement plus excitables que les fibres à destination du fundus, que celles-ci soient excitatrices ou inhibitrices (fig. 5). La différence de seuil d'excitabilité entre les fibres antrales et les fibres fundiques chez le lapin (0,2 ms vs 0,5 ms) est nettement plus faible que celle entre les fibres excitatrices et les fibres inhibitrices chez le chat (0,02 ms vs 0,2 ms). Par ailleurs, dans le contingent de fibres à destination du fundus chez le lapin, les fibres excitatrices ont le même seuil que les fibres inhibitrices (0,5 ms). Ces dernières ne peuvent être mises en évidence qu'en utilisant l'atropine. D'une façon générale, le contingent de fibres vagues gastriques est plus homogène chez le lapin que chez le chat (EVANS et MURRAY, 1954 ; MEI, 1981).

III - EFFETS DE LA STIMULATION DES AFFERENCES VAGALES

Les réponses gastriques évoquées par la stimulation des afférences vagues intéressent les deux compartiments gastriques (le fundus et l'antra).

1. Le relâchement fundique

La stimulation centrale du vague provoque toujours une chute de la pression dans l'estomac proximal, qui traduit le relâchement de cette région. A l'arrêt de la stimulation, se produit une contraction de rebond, identique à celle observée lors de la stimulation du bout périphérique sous atropine. Le relâchement du fundus ne relève pas du système

sympathique adrénérique, puisque ni les adrénobloquants, ni la section des nerfs splanchniques, ni l'ablation des glandes surrénales ne le font disparaître. A l'inverse, la bivagotomie le supprime totalement. Cette réponse inhibitrice s'explique donc par la mise en jeu d'un réflexe vago-vagal inhibiteur, réflexe déjà décrit chez le chat par MARTINSON et MURREN (1963) puis par ABRAHAMSSON (1973) et chez le chien, par JAHNBERG (1977). Il est probable que les afférences vagales stimulent les neurones bulbaires vagues qui font synapse dans les plexus intrapariétaux avec des neurones post-ganglionnaires inhibiteurs non-adrénériques et non-cholinériques. Ce réflexe sous-tend le phénomène de la relaxation réceptive de l'estomac et permet l'adaptation permanente, à partir des afférences oesophagiennes et gastriques de la capacité du réservoir gastrique au volume des ingesta (CANNON et LIEB, 1911 ; LIND et al. 1961 ; ABRAHAMSSON et JANSSON, 1969).

2. Les réponses de l'antre

La variabilité des réponses de l'antre à la stimulation des afférences vagales soulève plusieurs questions : ces réponses résultent-elles de la mise en jeu d'un centre réflexe ? Quelle est la nature des voies qu'elles empruntent ? Sont-elles spécifiques ou accompagnent-elles un cortège de réponses non-spécifiques traduisant des variations du niveau d'excitabilité globale du système nerveux ?

A/ Les réponses sont-elles de nature réflexe ?

Contrairement aux réflexes somatiques, le temps de latence des réflexes végétatifs est généralement de plusieurs secondes. Par exemple,

La chute de la pression artérielle apparaît 3 à 5 secondes après le début de la stimulation du nerf aortique (ÖBERG et al., 1981). Le réflexe vago-vagal responsable du relâchement fundique présente un délai du même ordre (ABRAHAMSSON et JANSON, 1973), et nous avons montré que ce relâchement commence 5 à 6 secondes après le début de la stimulation des afférences vagales. Il est difficile de préciser la latence de l'inhibition des salves spontanées de l'antra ; elle est au plus de 10 à 15 secondes, puisque la stimulation portée à la fin d'une salve empêche l'apparition de la salve suivante et que la fréquence la plus élevée que nous avons enregistrée est d'environ 4 salves par minute. Les enregistrements mécanographiques permettent de mesurer la latence de l'inhibition seulement lorsque les variations de la pression antrale traduisent l'existence d'un tonus permanent sur lequel se superposent des contractions. Dans ce cas, la pression diminue et atteint un niveau minimal en 5 à 6 secondes après le début de la stimulation et les contractions cessent d'apparaître. Ce délai est du même ordre que celui observé lorsque la stimulation entraîne une augmentation du rythme antral : la stimulation commencée juste à la fin d'une salve fait apparaître la salve suivante en 3 à 4 secondes, alors que l'intervalle entre deux salves avant stimulation est de 10 à 15 secondes. La latence des réponses antrales est donc voisine de celle des réflexes végétatifs connus. Leur expression varie cependant d'un animal à l'autre. Cette variabilité, déjà décrite par d'autres auteurs chez le chien (BABKIN et KITE, 1950), chez le chat (HARPER et al., 1959) et chez le lapin (DELOOF, 1979), apparaît nettement dans les conditions expérimentales aiguës. L'absence de réponse est en elle-même une réponse, puisque l'efficacité de la stimulation est attestée

dans tous les cas par l'augmentation de la pression artérielle. Chez les lapins éveillés, on n'obtient que des inhibitions. L'absence de réponse chez 4 d'entre eux résulte d'un défaut de stimulation consécutif à un déplacement vérifié des électrodes. Ces inhibitions sont régulièrement obtenues en stimulant les afférences vagales par des chocs de durée deux à dix fois plus faible que dans les conditions aiguës. Elles apparaissent pour des chocs de durée supérieure ou égale à 0,5 ms, à condition d'augmenter leur fréquence. Elles pourraient être l'expression d'un réflexe dont les afférences correspondraient à des fibres myélinisées de petit diamètre qui attaqueraient spécifiquement les centres bulbaires qui contrôlent la motricité gastrique. Dans les conditions aiguës, la stimulation de ces fibres est insuffisante pour déclencher l'inhibition des contractions antrales. En augmentant la durée des chocs de stimulation, on recrute des fibres afférentes en plus grand nombre et de plus petit diamètre, vraisemblablement des fibres amyéliniques. Il en résulte un bombardement de structures de convergence, telles que les noyaux réticulaires, et une variabilité dans la réponse antrale. Il existe effectivement des régions du tronc cérébral dont la stimulation déclenche soit des effets moteurs ou inhibiteurs de la motricité gastrique tant chez les monogastriques (SEMBA, NIMURA et FUJII, 1969) que les polygastriques (DUSSARDIER, 1960).

B/ Voies d'expression des réponses gastriques

La stimulation des afférences vagales provoque le plus souvent l'inhibition de la motricité antrale spontanée, aussi bien dans les conditions expérimentales aiguës que chez l'animal éveillé. On peut supposer

que les afférences inhibent les neurones bulbaires vagues qui normalement stimulent l'activité rythmique de base de l'estomac. Le rôle dynamogène de ces neurones est en effet montré par les expériences de bivagotomie, lequel entraîne une dépression marquée de la motricité pendant 2 à 3 jours (DELOOF, communication personnelle). Le rebond post-inhibiteur, observé dans les conditions expérimentales aiguës, peut s'expliquer par le fait que ces neurones, après avoir subi une inhibition, présentent une phase d'hyperexcitabilité (JEAN, 1978). Le rebond n'apparaît pas chez l'animal éveillé et est remplacé au contraire par la persistance de l'inhibition, ce qui témoigne vraisemblablement de différences importantes dans les niveaux d'excitabilité centrale entre les conditions expérimentales aiguës et chroniques.

L'inhibition centrale de l'activité dynamogène des neurones vagues ne peut cependant pas expliquer l'arrêt de l'activité antrale, lorsque celle-ci est évoquée par la stimulation périphérique du nerf vague. Dans ce cas, les afférences stimuleraient des neurones bulbaires dont la voie finale commune serait des neurones inhibiteurs non-adrénergiques situés dans les plexus intrapariétaux, puisque l'inhibition persiste après l'injection de la phentolamine ou de propranolol. Les phénomènes de rebond ou d'échappement sont des indicateurs de la mise en jeu de tels neurones non-adrénergiques, non-cholinergiques, purinergiques pour certains auteurs (BURNSTOCK, 1972, 1975), peptidergiques pour d'autres (FARENKRUG et al., 1978 ; BLOOM et EDWARDS, 1980). Or ces phénomènes sont obtenus dans les deux conditions expérimentales, d'une part chez le lapin décortiqué, que l'activité antrale soit spontanée ou évoquée, et d'autre part chez le lapin éveillé à condition de stimuler les afférences de façon juste supraliminaire.

Le problème se pose alors de la voie d'expression des réponses antrales évoquées par la stimulation des afférences vagales, d'autant que les inhibitions, comme d'ailleurs les excitations, persistent après la section des deux nerfs vagues et des nerfs splanchniques. Les dernières expériences ouvrent pourtant des perspectives si les résultats qu'elles apportent se confirment : l'inhibition disparaît après la section de la moelle épinière cervicale chez les animaux bivagotomisés ou après la section des vagues chez l'animal spinalisé. On pourrait supposer que le bulbe exerce un contrôle sur la motricité antrale par l'intermédiaire à la fois de la voie efférente vagale et d'une voie issue de la moelle, qui n'emprunte pas les nerfs splanchniques. Il faudrait rechercher cette dernière dans des fibres issues des ganglions stellaires que nous n'avons jamais supprimés.

C/ Les réponses évoquées par la stimulation des afférences vagales sont-elles spécifiques ?

Le nerf vague contient chez le lapin 23 000 fibres dont 75 % sont afférentes (EVANS et MURRAY, 1954) et proviennent des viscères. Leur stimulation produit de multiples effets, digestifs, circulatoires, respiratoires. Nous avons vu par exemple que l'inhibition ou l'excitation de la motricité antrale est toujours contemporaine d'une augmentation de la pression artérielle. D'autres réponses sont également observées par les auteurs : l'hyperglycémie (GRIFFEITH, 1923), la décharge d'ocytocine (THIEBLOT et al. 1956), l'activation ou l'inhibition de l'activité corticale (ZANCHETTI, 1952 ; BONVALLET, 1958). On peut craindre que les effets

obtenus sur la motricité antrale ne soient pas spécifiques et fassent partie d'un cortège de manifestations végétatives en réponse à une augmentation du volume des informations intéroceptives, voire nociceptives, se projetant sur le tronc cérébral. Il n'est cependant pas possible que les inhibitions observées soient interprétées comme des réponses à un stress, puisqu'elles persistent chez les animaux surrénalectomisés dont les nerfs splanchniques ont été sectionnés et les ganglions coeliaques détruits. Par ailleurs, la stimulation centrale des vagues dans l'abdomen fournit le même type d'inhibition, avec la même fréquence d'apparition que leur stimulation au cou. Les réponses ne peuvent pas résulter de la stimulation d'afférences respiratoires ou vasculaires. Enfin, l'inhibition de la motricité antrale apparaît conjointement avec le relâchement du fundus, dont le rôle physiologique n'est pas contesté. On obtient en effet les deux phénomènes avec un temps de latence identique par des stimulations du même ordre, mais à la différence du relâchement fundique, l'inhibition antrale n'est pas supprimée par la bivagotomie.

On a recherché si des stimulations physiologiques pouvaient déclencher de telles inhibitions. La distension de l'anse duodénale peut produire une inhibition de l'activité électromyographique de l'antré et du pylore, inhibition qui se maintient d'autant plus tardivement que le volume de la distension est plus grand. Contrairement à l'inhibition induite par la stimulation des afférences vagales, elle est notablement réduite en durée par les adrénobloquants. Comme elle, elle subsiste après bivagotomie, elle résulte de la mise en jeu d'un réflexe vraisemblablement sympathique. Ce réflexe duodéno-gastrique ne sous-tend pas l'inhibition provoquée par la stimulation centrale des nerfs vagues. Il est important de poursuivre ce type de recherche pour déterminer les stimulus spécifiques

qui, transmis par la voie afférente vagale, sont responsables des réflexes inhibiteurs de la motricité antrale. L'inhibition produite par la stimulation de fibres myélinisées de petit diamètre chez le lapin éveillé peut en effet être considérée comme spécifique de la mise en jeu d'une régulation physiologique.

IV - EFFETS DE LA STIMULATION DES NERFS SPLANCHNIQUES

1. Stimulation des efférences splanchniques

La stimulation des efférences splanchniques produit le plus souvent l'inhibition, parfois l'excitation, de la motricité antrale, comme cela a déjà été montré chez le chat (BROWN et MC SWINEY, 1932 ; HARRISSON et MC SWINEY, 1936) et chez le chien (SEMBA et HIRAOKA, 1957 ; LERMAN et al. 1980, 1981).

L'inhibition de la motricité s'installe dès le début de la stimulation et se poursuit généralement pendant 20 à 30 secondes après son arrêt, ce qui est également observé chez le chat dont les surrénales sont ligaturées (MARTINSON, 1965 ; JANSSON et MARTINSON, 1966). Selon le concept classique, l'inhibition d'origine splanchnique est de nature adrénérergique. Elle résulte de la stimulation de fibres pré-ganglionnaires qui font relais avec les neurones post-ganglionnaires noradrénérergiques dans les ganglions cœliaques ou dans les plexus intramuraux (NORBERG, 1964). Dans nos expériences, on confirme la nature adrénérergique de cette inhibition seulement chez 3 lapins. Par contre, chez les 9 autres, l'inhibition persiste après l'injection de phentolamine ; elle n'apparaît

plus sous hexaméthonium. On peut donc conclure que dans ces 9 cas, les fibres pré-ganglionnaires des nerfs splanchniques activent des neurones non-adrénergiques dans les ganglions prévertébraux ou dans les plexus.

Lorsque la réponse excitatrice existe, l'augmentation du rythme des salves observée pendant toute la durée de la stimulation des nerfs splanchniques résiste à l'action de la phentolamine et n'apparaît plus sous atropine. Cette augmentation résulte de la mise en jeu de fibres post-ganglionnaires cholinergiques. De telles fibres ont été mises en évidence chez le chien par MALMEJAC et DONNET (1941), SEMBA et HIRAOKA (1957) ; elles quittent la moelle par les racines dorsales et rallient les nerfs splanchniques par l'intermédiaire des ganglions paravertébraux. Si la phentolamine ne perturbe pas la réponse excitatrice pendant la stimulation, elle fait disparaître l'hyperactivité qui se poursuit pendant 3 à 6 minutes après l'arrêt de la stimulation. Compte-tenu de sa durée, cette prolongation pourrait traduire une action hormonale facilitatrice mise en jeu par la stimulation médiatrice noradrénergique. L'analyse des effets de la stimulation des nerfs splanchniques doit en effet prendre en compte les récents résultats de BLOOM et EDWARDS (1982). La libération de peptides (Bombésine, PP, VIP, GIP) dans le sang et la lymphe est induite par la stimulation splanchnique et son niveau dépend des motifs de stimulation (BLOOM et EDWARDS, 1984 ; BLOOM, EDWARDS et GHATEI, 1984). Cette libération persiste cependant après l'injection des adrénobloquants. Comme elle n'apparaît plus sous hexaméthonium, elle dépend de la stimulation des fibres pré-ganglionnaires des nerfs splanchniques. On peut supposer que les inhibitions du rythme antral, que nous avons montrées, résultent de la mise en jeu de neurones post-ganglionnaires non-adrénergiques, ou de cellules endocrines qui synthétisent de tels peptides. Le dosage de telles substances s'impose dans la poursuite de nos expériences.

2. Stimulation des afférences splanchniques

L'inhibition de la motricité antrale provoquée par la stimulation centrale des nerfs splanchniques est semblable dans son expression à celle obtenue par la stimulation des afférences vagales. Elle résulte de la mise en jeu d'un réflexe splanchno-splanchnique, puisqu'elle n'apparaît plus après la section des nerfs splanchniques contralatéraux. La voie efférente de ce réflexe est vraisemblablement constituée par des fibres splanchniques qui font synapse avec les neurones non-adrénergiques dont l'existence est montrée par les stimulations périphériques. En effet, l'inhibition réflexe n'est empêchée ni par des adrénobloquants, ni par la guanéthidine. Ce réflexe splanchno-splanchnique inhibiteur non-adrénergique affecte la motricité de l'antré, à la différence du réflexe vago-splanchnique adrénergique, inhibiteur du fundus (CRAGG et EVANS, 1960).

On a longtemps sous-estimé l'importance fonctionnelle des afférences splanchniques. La sensibilité viscérale du territoire splanchnique est pourtant très riche : de nombreux récepteurs sont mis en évidence par les techniques classiques de l'électrophysiologie : des mécanorécepteurs musculaires sensibles à la contraction et à la distension (MORRISSON, 1973 ; RANIERI et al., 1973 ; FLOYD et al., 1976), des mécanorécepteurs séreux stimulés par les mouvements du mésentère ou de fortes distensions (BESSOU et PERL, 1966 ; CROUSILLAT et RANIERI, 1980) et même des glucorécepteurs (SHARMA et NASSET, 1962 ; EL OUAZZANI et MEI, 1981). Ces résultats remettent en cause le concept classique selon lequel les nerfs splanchniques véhiculent uniquement des messages nociceptifs (GERNANDT et ZOTTERMAN, 1946). L'inhibition antrale non-adrénergique d'origine splanchnique que nous mettons en évidence peut constituer la réponse de l'estomac à la stimulation de récepteurs spécifiques du territoire splanchnique impliqués dans des régulations physiologiques.

CONCLUSIONS

Grâce à l'enregistrement simultané de l'activité électromyographique de l'antrum pylorique et de la pression dans l'antrum et le fundus sur un estomac divisé, les expériences de stimulations des nerfs nous ont permis d'évaluer les rôles respectifs du nerf vague et splanchnique sur la motricité gastrique chez le lapin.

1. Le nerf vague

A/ Deux types de fibres efférentes vagues sont mis en évidence :

- Des fibres à effet excitateur de la motricité sont destinées à l'antrum et au fundus. Leur stimulation induit des contractions régulières de l'antrum ou augmente leur amplitude quand un rythme de base existe déjà. Elle provoque aussi l'augmentation de la pression dans le fundus qui se stabilise en un plateau, traduisant une augmentation du tonus de cette partie proximale de l'estomac. Les fibres responsables de ces réponses correspondent à des fibres pré-ganglionnaires cholinergiques vraisemblablement de petit diamètre, dont le seuil d'excitabilité est plus élevé que celui observé chez le chat par MARTINSON et MUREN (1963). Elles activent au sein des plexus intramuraux, des neurones cholinergiques excitateurs de la musculature lisse.

- Des fibres à effet inhibiteur sont mises en évidence sous atropine. Leur stimulation provoque le relâchement de la seule musculature du fundus. Aucun relâchement n'est observé sur l'antrum. Le rebond post-stimulatoire qui caractérise selon certains auteurs la mise en jeu de fibres non-adrénergiques, non-cholinergiques. Ces fibres, témoignant de

l'existence de tels neurones dans les parois de l'antré, correspondent vraisemblablement aux fibres à seuil d'excitation élevé mises en évidence par MARTINSON et MUREN (1963) chez le chat et sont moins excitables que les fibres motrices destinées à l'antré. Elles font synapse avec des neurones post-ganglionnaires non-adrénergiques, non-cholinergiques inhibiteurs puisque l'atropine et les adrénobloquants ne suppriment pas chez le lapin le relâchement fundique ni le rebond post-stimulatoire de l'antré.

B/ Le rôle des afférences vagues dans le contrôle de la motricité gastrique est difficile à préciser par les expériences de stimulation électrique à cause de la variabilité des réponses de l'estomac distal. Dans les conditions expérimentales aiguës, les réponses de l'antré et du pylore varient d'un animal à l'autre. Chez le lapin éveillé, l'inhibition de la motricité spontanée, induite par la stimulation des afférences vagues les plus excitables, est la règle. On peut penser que chez l'animal décortiqué et curarisé, le seuil de l'excitabilité centrale est plus élevé et qu'une stimulation de toutes les afférences est nécessaire pour obtenir une réponse. Le bombardement des structures réticulaires aboutirait alors à des réponses variées. Par contre, la stimulation des fibres afférentes parmi les plus grosses chez l'animal éveillé produit uniquement l'arrêt de la motricité antrale. Cette inhibition de l'antré pourrait être aussi spécifique que le relâchement fundique dont on sait qu'il résulte d'un réflexe vago-vagal bien établi et reconnu. En effet la latence des réponses antrales est du même ordre, 5 à 6 secondes. La probabilité d'obtenir des inhibitions dans les conditions expérimentales aiguës est la même, que la stimulation porte sur les afférences globales au cou ou sur les

seules afférences abdominales. Il reste cependant à préciser l'origine du réflexe par des stimulations physiologiques du tube digestif, notamment de l'intestin. La voie efférente apparaît complexe puisque l'inhibition, non-adrénergique, disparaît seulement lorsque les deux vagues et la moelle cervicale sont sectionnés. Sa persistance après la splanchnectomie exclut les nerfs splanchniques comme voie d'expression. Le contingent de fibres vagales à effet inhibiteur de la motricité antrale est vraisemblablement restreint et un contrôle inhibiteur s'exerçant en plus par la moelle, en dehors de l'innervation splanchnique, doit s'ajouter aux effets vagues.

2. Les nerfs splanchniques

La stimulation des nerfs splanchniques, qu'elle soit périphérique ou centrale, provoque le plus souvent une inhibition de la motricité gastrique. Lorsque la stimulation est périphérique, l'inhibition se poursuit généralement 10 à 15 secondes après l'arrêt de la stimulation. Par contre, l'inhibition déclenchée par les afférences cessent avant ou avec la fin de la stimulation.

A part les trois cas où nous avons confirmé la nature adrénérgique classique des fibres splanchniques inhibitrices, l'inhibition de la motricité gastrique n'est pas modifiée par l'injection des adrénobloquants ni par la guanéthidine. Cette inhibition non-adrénergique, qui résulte d'ailleurs de la mise en jeu d'un réflexe splanchno-splanchnique, pourrait être le résultat de l'activation réflexe de neurones post-ganglionnaires splanchniques non-adrénergiques issus des ganglions coeliaques, ou directement de cellules endocrines. Ces cellules seraient capables de libérer également des peptides, dont la mise en évidence dans le sang ou la lymphe

a été montrée récemment par les travaux de BLOOM et al. (1984). Il est vraisemblable que les afférences splanchniques qui ne véhiculent pas uniquement des messages nociceptifs, interviennent aussi dans des régulations physiologiques de la motricité digestive, voire même dans des mécanismes qui modulent le comportement alimentaire.

De l'ensemble de ces résultats, il résulte que l'on doit dépasser la conception dualiste du système nerveux autonome. Les fibres vagales pré-ganglionnaires sont en rapport dans les plexus intramuraux de l'estomac, non seulement avec des neurones cholinergiques excitateurs, mais aussi avec des neurones inhibiteurs dont le médiateur n'est pas encore précisé. On est également étonné par les inhibitions non-adrénergiques d'origine splanchnique. Le fait que la stimulation de ces nerfs provoque la libération d'hormones peptidiques, qui sont aussi des hormones gastro-intestinales, doit nous faire repenser notre approche méthodologique. L'estomac du lapin peut constituer un modèle adéquat pour aborder le rôle respectif du système nerveux et des peptides, que ceux-ci soient considérés comme des neuro-médiateurs ou des hormones, dans la régulation des fonctions digestives.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAMSSON, H. (1973)

Studies on the inhibitory nervous control of the gastric motility.
Acta physiol. scand. 88, suppl. 390, 1-38.

ABRAHAMSSON, H., GLISE, A. and GLISE, K. (1979)

Reflex suppression of gastric motility during laparotomy and gastro-duodenal nociceptive stimulation. *Scand. J. Gastro-enterol.* 14, 101-106.

ABRAHAMSSON, H. and JANSSON, G. (1969)

Elicitation of reflex vagal relaxation of the stomach from pharynx and oesophagus in the cat. *Acta physiol. scand.*, 77, 172-178.

ABRAHAMSSON, H. and JANSSON, G. (1973)

Vago-vagal, gastro-gastric relaxation in the cat. *Acta physiol. scand.*, 88, 289-296.

ANDREWS, P.L.R., GRUNDY, D. and SCRATCHERD, T. (1980 a)

The reflex activation of antral motility induced by gastric distension in the ferret. *J. Physiol. (Lond.)*, 298, 79-84.

ANDREWS, P.L.R. and SCRATCHERD, T. (1980)

The gastric motility patterns induced by direct and reflex excitation of the vagus nerves in the anesthetized ferret. *J. Physiol. (Lond.)*, 302, 363-378.

BABKIN, B.P. and KITE, W.C. (1950)

Central and reflex regulation of motility of pyloric antrum. *J. Neurophysiol.*, 13, 321-334.

BESSOU, P. and PERL, E.R. (1966)

A movement receptor of the small intestine. *J. Physiol. (Lond.)*, 182, 404-426.

- BLOOM, S.R. and EDWARDS, A.V. (1980)
Effets of autonomic stimulation on the release of vasoactive intestinal peptide from the gastro-intestinal tract in the calf. *J. Physiol. (Lond.)*, 299, 437-452.
- BLOOM, S.R. and EDWARDS, A.V. (1982).
Neuroendocrine responses to stimulation of the peripheral ends of the splanchnic nerves in bursts in the conscious adrenalectomized calf. *J. Physiol. (Lond.)*, 332, 84-85.
- BLOOM, S.R. and EDWARDS, A.V. (1984)
Characteristics of neuroendocrine responses to stimulation of splanchnic nerves in bursts in the conscious calf. *J. Physiol. (Lond.)*, 346, 533-545.
- BLOOM, S.R., EDWARDS, A.V. and GHATEI, M.A. (1984)
Neuroendocrine responses to stimulation of the splanchnic nerves in bursts in the conscious adrenalectomized calf. *J. Physiol. (Lond.)*, 346, 519-531.
- BONVALLET, M. et SIGG, B. (1958)
Etude électrophysiologique des afférences vagales au niveau de leur pénétration dans le bulbe. *J. Physiol. (Paris)*, 50, 63-74.
- BROWN, G.L. and Mc SWINEY, B.A. (1932)
The sympathetic innervation of the stomach. IV. Reversal of sympathetic action by luminal. *J. Physiol. (Lond.)*, 74, 179-194.
- BURNS, T.D. and REINKE, D.A. (1971)
Gastric motility inhibition and excitation elicited by vagal stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 221, 226-229.
- BURNSTOCK, G. (1972)
Purinergetic nerves. *Pharmacol. rev.* 24, 509-581.
- BURNSTOCK, G. (1975)
Purinergetic transmission. In *Handbook of psychopharmacology*, vol. 5, synaptic modulators, ed. L.L. Inverson, S.D. Snyder, London plenum, Press, pp : 131-194.

- BURNSTOCK, G., COCKST, T., KASAKOV, L., and WONG, H.K. (1978)
Direct evidence for ATP release from non-adrenergic, non-cholinergic
purinergic nerves in the guinea-pig taenia coli and bladder.
Europ. J. Pharmacol., 49, 145-149.
- CANNON, W.B. and LIEB, C.W. (1911)
The receptive relaxation of the stomach. *Amer. J. Physiol.*,
29, 267-273.
- COOKE, A.R. (1975)
Control of gastric emptying and motility. *Gastro-enterol.*,
68, 804-816.
- CRAGG, B.G. and EVANS, D.H.L. (1960)
Some reflex mediated by the afferent fibres of the abdominal
vagus in the rabbit and cat. *Exp. Neurol.*, 2, 1-12.
- CROUSILLAT, J. et RANIERI, F. (1980)
Méchanorécepteurs splanchniques de la voie biliaire et de son
péritoine. *Exp. Brain. Res.* 40, 146-153.
- CUBER, J.C. et BUENO, L. (1982)
Rôle des hormones gastrointestinales dans la régulation de la
motricité du tube digestif. *Physiologie digestive chez le porc*,
2ème séminaire international Jouy en Josas, Versailles (France).
263-276 (colloques de l'INRA).
- DELOOF, S. (1979)
Motricité antro-pylorique chez le lapin : rôle de l'innervation
vagale. *Thèse 3ème cycle*, Lille, 63 p.
- DOWNMAN, C.B.B. and EVANS, M.H. (1957)
The distribution of splanchnic afferent in the spinal cord of
the cat. *J. physiol. (Lond.)* : 260, 487-495.

DUSSARDIER, M. (1960)

Recherches sur le contrôle bulbaire de la motricité gastrique chez les ruminants. *Thèse Doct. es Sci.*, Paris, INRA ed., 199 p.

ELOUAZZANI, T. et MEI, N. (1981)

Acido et glucorécepteurs vagues de la région gastro-duodénale. *Exp. Brain Res.*, 34, 419-434.

EVANS, D.H.L. and MURRAY, J.G. (1954)

Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve of the Rabbit. *J. Anat.*, 88, 320-337.

FAHRENKRUG, J., HAGLUND, U., JODAL, M., LUNDGREN, O., OLBE, L. and SCHAFFALITZKY DEMUCKADELL, O.B. (1978).

Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastro-intestinal tract of cats : possible physiological implications. *J. Physiol. (Lond.)*, 284, 291-305.

FLOYD, K., HICK, V.E. and MORRISON, J.F.B. (1976)

Mechanosensitive afferent units in the hypogastric nerve of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 259, 457-471.

FURNESS, J.B. and COSTA, M. (1974)

The adrenergic innervation of the gastro-intestinal tract. *Erg. physiol.*, 69, 1-51.

GERNANDT, B.E. and ZOTTERMAN, Y. (1946)

Intestinal pain ; an electrophysiological investigation on mesenteric nerves. *Acta physiol. scand.*, 12, 56-72.

GRIFFITH, F.R. (1923)

Reflex hyperglycemia : a study of carbo-hydrate mobilisation effected by afferent crural, sciatic and vagus stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 66, 618-658.

HARPER, A., KIDE, A., and SCRATCHERT, C. (1959)

Vago-vagal reflex on gastric and pancreatic secretion and gastro-intestinal motility. *J. Physiol. (Lond.)*, 148, 417-436.

- HARRISON, J.S. and Mc SWINEY, B.A. (1936)
The chemical transmitter of motor impulses to the stomach.
J. Physiol. (Lond.), 87, 79-86.
- IGGO, A. (1957)
Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibres in the cat. *Quart. J. exp. physiol.*, 42, 398-409.
- JAHNBERG, T. (1977)
Gastric adaptative relaxation. Effects of vagal activation and vagotomy. An experimental study in dogs and in man. *Scand. J. Gastro-enterol.*, suppl. 12, 46, 5-32.
- JANSSON, G. and MARTINSON, J. (1966)
Studies on the ganglionic site of action of sympathetic outflow to the stomach. *Acta physiol. scand.* 68, 184-192.
- JEAN, A. (1978)
Contrôle bulbaire de la déglutition et de la motricité oesophagienne. *Thèse Doct. es-sci.*, Marseille, 278 p.
- KELLY, K.A., and CODE, C.F. (1969)
Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastro-enterology*, 57, 51-58.
- LANGLEY, J.N. (1898)
Inhibitory fibres in the vagus for the end of the oesophagus and the stomach. *J. Physiol. (Lond.)* 23, 407-414.
- LANGLEY, J.N. (1903)
Das sympathische and Verwendte nervöse systeme der Wirbeltiere. *Erg. physiol.* 2, 818-872.
- LAPLACE, J.P. et ROMAN, C. (1979)
Activité de la musculature gastro-intestinale et mouvements des contenus digestifs. *Ann. Biol. anim. Biophys.*, 19, 849-879.

- LERMAN, S.H., BATHON, E.M., MASON, G.R. and ORMSBEE, H.S. (1980)
Excitatory gastric motor response to electrical sympathetic
nerve stimulation (Abst.). *Dig. Dis. sci.*, 25, 717.
- LERMAN, S.A., MASON, G.R., BATHON, E.M. and ORMSBEE, H.S. (1981)
Pyloric motor response to sympathetic nerve stimulation in
dogs. *Surgery*, in press.
- LIND, J.F., DUTHIE, H.C., SCHLEGEL, J.F. and CODE, C.F. (1961)
Motility of gastric fundus. *Amer. J. physiol.*, 201, 197-202.
- MALMEJAC, J. et DONNET, V. (1941)
Motricité gastrique ; démonstration de l'existence d'un système
moteur d'origine médullaire dorsale. *Marseille méd.*, 78, 717-732.
- MARTINSON, J. (1964)
The effect of graded stimulation of efferent vagal nerve fibres
on gastric motility. *Acta physiol. scand.*, 62, 256-262.
- MARTINSON, J. (1965)
Vagal relaxation of the stomach. Experimental re-investigation
of the concept of the transmission mechanism. *Acta physiol.
scand.*, 64, 453-462.
- MARTINSON, J., and MUREN, A. (1963)
Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric
motility in the cat. *Acta physiol. scand.*, 57, 309-316.
- Mc SWINEY, B.A. (1931)
Innervation of the stomach. *Physiol. rev.*, 11, 478-515.
- MEI, N. (1970)
Mécanorécepteurs digestifs chez le chat. *Exp. Brain. Res.*,
11, 502-514.
- MEI, N. (1981)
La sensibilité viscérale. *J. Physiol. (Paris)*, 77, 597-612.

MORRISSON, J.F.B. (1973)

Splanchnic slowly adapting mechanoreceptors with punctate receptive fields in the mesentery and gastro-intestinal tract of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 233, 349-361.

NILSSON, F. and JUNG, B. (1973)

Acta chir. scand. 139, 724.

NORBERG, K.A. (1964)

Adrenergic innervation of the intestinal wall studied by fluorescence microscopy. *Int. J. Neuropharmacol.*, 3, 379-382.

ÖBERG, B., KENDRICK, E.D., THOREN, P. and WENNERGREN, G. (1981)

Reflex cardiovascular responses to graded stimulations of low and high-threshold afferents in the carotid sinus and aortic nerves in the cat. *Acta physiol. scand.*, 113, 129-137.

RANIERI, F., CROUSILLAT, J. et MEI, N. (1970)

Activité unitaire des mécanorécepteurs splanchniques de l'estomac. *C.R. Soc. Biol.*, 164, 2578.

RANIERI, F., MEI, N. et CROUSILLAT, J. (1973)

Les afférences splanchniques provenant des mécanorécepteurs gastro-intestinaux et péritoniaux. *Exp. Brain. Res.*, 16, 276-290.

ROCHE, M. et SANTINI, R. (1970)

Etude électromyographique de la motricité gastrique. I - Electromyographie comparée. *C.R. Soc. Biol.*, 164, 1528-1534.

ROMAN, C. and GONELLA, J. (1981)

Extrinsic control of Digestive tract Motility. *Physiol. of the gastro-intest. tract.* chapter 9, 289-333.

- ROMAN, C. et TIEFFENBACH, L. (1972)
Enregistrement de l'activité unitaire des fibres motrices vagues destinées à l'oesophage du babouin. *J. Physiol. (Paris)*, 64, 479-506.
- ROZE, C. (1980)
Revue générale : régulation de la motricité oesophagienne et gastrique. Aspects physiologiques et pharmacologiques récents. *Gastro-enterol. Clin. Biol.*, 4, 600-615.
- SEMBA, T. and HIRAOKA, T. (1957)
Motor response of the stomach and small intestine caused by stimulation of the peripheral end of the splanchnic nerve, thoracic sympathetic trunk and spinal roots. *Jap. J. physiol.*, 7, 64-71.
- SEMBA, T., KIMURA, N. and FUJII, K. (1969)
Bulbar influence on gastric motility. *Jap. J. Physiol.*, 19, 521-533.
- SHARMA, K.N., NASSET, E.S. (1962)
Electrical activity in mesenteric nerves after perfusion of gut lumen. *Amer. J. Physiol.*, 202, 725-730.
- THIEBLOT, L., DUCHENE-MARULLAZ, P. et BERTHELAY, J. (1956)
Effet de l'excitation centripète du nerf vague sur la motilité utérine chez le chien amyéilé et surrénalectomisé. *C.R. Soc. Biol., Paris*, 150, 2189-2191.
- THOMAS, J.E., BALDWIN, M.J. (1968)
Pathways and mechanisms of regulation of gastric motility. In : *Handbook of physiology. Section 6, Alimentary canal*, vol. 4, ed. Code C.F., 1937-1968.
- THORNER, M.O. (1975)
Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. *Lancet. i.* 662-664.

VALENZUELA, J.E. (1976)

Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation.
Gastro-enterol., 71, 1019-1022.

ZANCHETTI, A., WANG, S.C. and MORUZZI, G. (1952)

The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 4, 357-361.

