

## SUR LE DÉTERMINISME DES ACTIVITÉS CARDIOVASCULAIRES DU SULFATE DE DEXTRAN, DE POIDS MOLÉCULAIRE 500.000, CHEZ LE RAT NORMAL

par J. LECOMTE  
*Institut Léon Frédéricq, Physiologie,  
Université de Liège, Belgique*

Les sulfates de dextran sont des polymères obtenus en portant à l'ébullition un mélange de dextran et d'acide sulfurique, et dont on estérifie les produits dégradés par l'acide chlorosulfonique. Chaque unité glucose peut porter jusqu'à 3 radicaux sulfate.

Le polymère que nous utilisons a un poids moléculaire de 500.000. Il est facilement soluble dans l'eau et le NaCl 0,9 %. Ses propriétés pharmacologiques ne sont pas encore complètement élucidées chez le rat. On sait toutefois que les dextrans sulfatés de poids moléculaire plus faible ne provoquent pas, chez cette espèce animale, un syndrome analogue à celui que déclenche l'administration parentérale des dextrans non sulfatés. Ce syndrome, dit abusivement anaphylactoïde (LECOMTE, 1968a), se caractérise par un gonflement des extrémités suite à leur infiltration par les liquides interstitiels. Elle est associée à une hypotension artérielle générale. Le syndrome est lié à une atteinte des mastocytes et il s'accompagne de la libération de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine endogènes que ces cellules renferment normalement. Le poids moléculaire des polymères qui déclenchent pareil syndrome varie entre 20.000 et 400.000 (bibliographie in GIERTZ et HAHN, 1966).

Nous avons recherché systématiquement chez le rat quelles sont les propriétés pharmacodynamiques du sulfate de dextran, de poids moléculaire 500.000, et étudié leur déterminisme. Nous avons veillé à comparer les résultats obtenus à ceux qui expriment les activités des dextrans non sulfatés.

### TECHNIQUES

Nous utilisons des rats adultes provenant d'un même élevage, de l'un et l'autre sexe. Leur poids moyen varie entre 180 et 250 g.

a) Certains animaux, non anesthésiés, ont été injectés de sulfate de dextran PM 500.000 (DS 500) par la voie intrapéritonéale. D'autres ont reçu le même produit en administration intradermique soit au niveau de l'abdomen soit dans le premier espace métatarsien, 30 min après l'injection intrapéritonéale de Bleu Geigy (5 mg/100 g).

b) D'autres animaux ont également reçu le DS 500 par voie intrapéritonéale ; une heure après, 10 d'entre eux ont été tués et leurs surrénales, prélevées afin d'en

déterminer la teneur en catécholamines. Ce dosage a été effectué selon la méthode classique de von EULER (1956).

c) D'autres rats ont été anesthésiés à l'aide de nembutal sodique (3 mg/100 g) par voie intrapéritonéale. Une de leurs carotides primitives a été isolée et raccordée à un manomètre à mercure, de manière à enregistrer la pression artérielle générale.

Cet enregistrement servira à caractériser l'action du DS 500, injecté soit par cathéter jugulaire, soit par voie intrapéritonéale.

d) L'activité histamino-libératrice éventuelle du DS 500 a été étudiée *in vitro* à l'aide de la perfusion de l'arrière-train isolé du rat, selon FELDBERG et MONGAR (1954). Le contenu en histamine des perfusats recueillis à la veine cave inférieure a été estimé par voie biologique à l'aide de l'enregistrement de la pression artérielle du chat atropiné (1 mg/kg), par comparaison avec l'effet hypotenseur de doses standard de bichlorhydrate d'histamine ou à l'aide de l'inscription des contractions de l'iléon isolé du cobaye. Ces techniques sont classiques.

La teneur en histamine *in vivo* du plasma d'un mélange de sangs prélevés au cœur chez 10 rats tués respectivement 30 minutes et 2 heures après l'administration intrapéritonéale de DS 500, a été également estimée à l'aide des mêmes tests biologiques. Les effets de l'histamine ont été supprimés *in fine*, à titre de contrôle, par la mépyramine (3 mg/kg chez le rat ou 0,1 µg/ml pour l'iléon isolé).

e) Ces diverses techniques nous ont également servi à apprécier, à différents moments après l'administration de DS 500, l'influence que cette dernière exerce sur les effets correspondants du dextran PM 75 000 (DS 75), et réciproquement les interactions D 75 - DS 500.

f) Nous avons également recherché les interactions entre le sulfate de dextran et les effets de l'acide ellagique (acide benzoïque,  $C_{14}H_6O_8$ ) qui active les enzymes kinino-formateurs du plasma du rat, ainsi que celles qui se manifestent entre le même polymère et un extrait de glande salivaire homologue du rat, qui par son contenu en kallikréine, entraîne également la formation des kinines endogènes (JACOBSEN, 1966 ; GAUTVIK et RUGSTADT, 1967). Signalons que les substrats auxquels s'attaquent ces deux systèmes kinino-formateurs ne sont pas identiques (LECOMTE, 1968b).

g) Le sulfate de dextran de PM 500.000 (fourni par la British Drug House, Dextran sulfate, Sodium Salt. 500.000) et le dextran PM 75.000 (par la firme Poviet) ont été l'un et l'autre mis en solution dans NaCl 0,9 %, de manière extemporanée, à la concentration de 60 mg/ml. Toutes les solutions vieilles de plus de 6 heures ont été systématiquement écartées.

## RÉSULTATS

### 1. Rats non anesthésiés.

1.1. L'administration intrapéritonéale de 25 à 60 mg/100 g de DS 500 entraîne en quelque 10 minutes, un état d'abattement profond. Cet état ira en diminuant progressivement d'intensité durant les 2 heures qui suivent pour ensuite s'accroître à nouveau. La mort du rat survient après 12 heures environ. A l'ouverture de la cavité abdominale s'échappe un liquide hémorragique plus ou moins abondant.

Durant les 2 à 3 premières heures, le rat présente un léger gonflement du museau

ainsi qu'une rougeur intense des extrémités glabres : pattes et queue. Toutefois, on n'observe pas d'œdème volumineux : aucune analogie n'est ainsi grossièrement apparente entre ces effets et le syndrome que provoque le dextran de PM 75.000.

Bien qu'aucun œdème ne soit macroscopiquement décelé, des troubles de la perméabilité vasculaire sont néanmoins déclenchés de manière diffuse. Ils se révèlent, chez les rats injectés de *Bleu Geigy*, 30 min avant l'administration de DS 500, par un léger bleuissement des zones cutanées normalement glabres.

Outre l'abattement de l'animal, les seuls signes à retenir sont donc : la vasodilatation périphérique et les troubles modérés de la perméabilité vasculaire qui l'accompagnent.

L'administration intrapéritonéale de prométhazine (2,5 à 3 mg/100 g) ne supprime pas l'état d'adynamie qu'entraîne le DS 500 injecté par voie intrapéritonéale. Elle supprime le léger gonflement du museau, l'érythème périphérique et, éventuellement, le bleuissement des parties glabres. Elle n'atténue pas la mortalité globale : les animaux traités par prométhazine meurent de la même manière et dans les mêmes délais que les rats normaux.

1.2. L'administration intra-pédieuse dans le premier espace métatarsien, face dorsale, de 2 à 5 mg de DS 500, est suivie d'une augmentation importante de la perméabilité vasculaire locale. Elle se marque par un gonflement qui ira en s'accroissant pendant 30 à 45 min, jusqu'à tripler le volume de la patte. Cette lésion incommodé l'animal qui mordille constamment la région injectée. Les troubles de la perméabilité endothéliale sont mieux apparents si le rat a reçu au préalable du *Bleu Geigy*. Les régions injectées de DS 500 bleuissent rapidement, ce qui témoigne également de l'envahissement des liquides interstitiels locaux par les protéines plasmiques qui ont fixé le colorant. Le délai d'apparition de la coloration bleue varie entre 150 et 180 sec, avec une moyenne de 165 sec.

La prométhazine (2,5 à 3 mg/100 g par voie intrapéritonéale) retarde considérablement le délai d'apparition du colorant au sein des régions où le DS 500 a été localement infiltré. Il atteint alors 900 à 1200 sec, soit une prolongation de plus de 7 fois par rapport aux contrôles. Non seulement le délai d'apparition du bleu est prolongé, mais encore l'œdème se développe plus lentement ; il n'atteindra jamais une importance comparable à celle qu'il acquiert chez les témoins.

L'injection intrapéritonéale de 1 mg/100 g de méthysergide (UML 491 *Sandoz*) possède la même activité anti-œdémateuse et imperméabilisante que celle de la prométhazine.

1.3. Le dosage de l'histaminémie plasmique montre que, après administration intrapéritonéale de 60 mg/100 g de DS 500, la teneur en amine passe de 0,02 µg/ml, valeur témoin, à 5 µg/ml après 30 min ; elle est encore de 0,1 µg/ml après 2 heures.

L'augmentation de l'histaminémie n'est pas fort importante. Elle correspond à la dilution immédiate dans le sang circulant du rat d'une quantité d'histamine inférieure à 50 µg, pour autant que la libération de cette amine s'effectue d'emblée, en quelques secondes. Nous avons pu reproduire pareille concentration lors d'infusions prolongées de l'amine, par ailleurs bien tolérée (LECOMTE, 1969). La concentration de 0,1 µg/ml n'implique aucun effet pharmacologique marqué.

1.4. La teneur des glandes surrénales en catécholamines est modifiée par l'admi-

nistration intrapéritonéale de DS 500 (60 mg/100 g). Le tableau I qui rassemble les résultats indique que la noradrénaline subit alors une chute significative, apparente surtout 2 heures après l'injection.

TABLEAU I

*Teneur en catécholamines des glandes surrénales des rats traités par sulfate de dextran*

Nomenclature	Nombre de rats	Catécholamines $\mu\text{g}/10\text{ mg}$	
		Noradrénaline	Adrénaline
Témoin	10	$2,3 \pm 0,21$	$2,4 \pm 0,27$
DS 500 1 h.	10	$1,8 (*) \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,31$
DS 500 2 h.	10	$1,2 (*) \pm 0,14$	$2,4 \pm 0,20$

(\*) Variations significatives à  $P < 0.01$ .

## 2. Rats anesthésiés.

### 2.1. Effets cardiovasculaires propres.

2.1.1. L'administration intraveineuse rapide (1 ml à 6 % en 10 sec) de 60 mg/100 g de DS 500 entraîne une chute immédiate de la pression artérielle. Secondairement, la respiration s'arrête. Si celle-ci est artificiellement restaurée, le cœur étant éventuellement massé par voie extrathoracique, la pression artérielle récupère rapidement ses valeurs normales. La respiration peut ensuite se rétablir spontanément à son rythme antérieur. Après 5 à 10 minutes, une nouvelle phase d'hypotension, d'installation lente et progressive, se manifeste : elle entraîne la mort de certains animaux en 45 à 60 min. D'autres fois, la pression se relève de manière progressive pour se stabiliser aux environs de 7 à 8 cm Hg.

2.1.2. Si l'administration intraveineuse est effectuée plus lentement (1 ml à 6 % en 1 min), la chute initiale rapide fait défaut. La phase d'hypotension artérielle d'installation lente est alors le seul accident vasculaire observé. Elle atteint son maximum en 10 à 15 min et dure tout au plus une demi-heure. Elle n'a pas entraîné la mort des 20 animaux ainsi traités. Chez 3 d'entre eux la pression artérielle a présenté, dès les 5 premières minutes de la phase d'hypotension, un redressement fort transitoire du niveau systolique, en un clocher d'hypertension brève.

Les extrémités glabres deviennent fortement érythémateuses durant 10 à 15 min. Parfois de la cyanose s'y installe. A aucun moment et chez aucun animal, de l'œdème tégumentaire n'a été apparent.

2.1.3. Si l'administration intraveineuse est effectuée très lentement (1 ml à 6 % en 3 minutes) le sulfate de dextran est à l'origine d'une hypotension artérielle qui s'installe après une latence de 15 à 30 sec. Elle atteint 5 à 6 cm Hg et dure de 10 à 25 min. (Figure 1).

Ainsi que l'indique la marge de la durée de l'hypotension artérielle, le comportement du rat est sujet à variations individuelles. Chez certains, la pression artérielle s'effondre brusquement ; chez d'autres, la chute initiale est suivie d'une récupération rapide qui corrige la moitié environ de la dépression en 2 à 3 minutes le redressement du niveau systolique se poursuivant ensuite à une vitesse beaucoup plus lente.

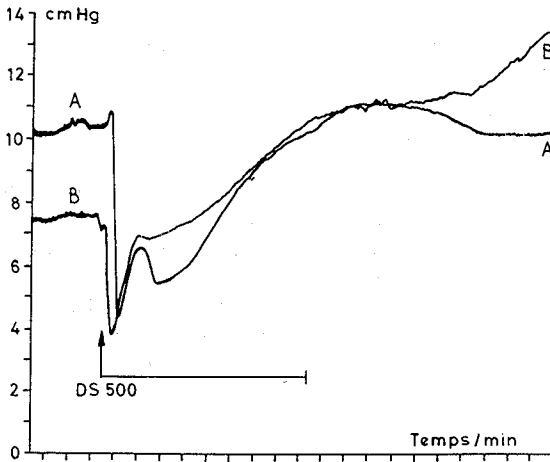


Fig. 1

Enregistrements de la pression artérielle carotidienne chez 2 rats de poids identique (250 g) préparés de manière identique.

En A, l'animal est normal ; en B, il a reçu au préalable 2,5 mg/100 g de prométhazine depuis 30 minutes, et 1 mg/100 g par voie intraveineuse depuis 5 minutes.

En DS 500 commence une perfusion intraveineuse d'une solution de sulfate de dextran à 60 mg/ml qui se termine à la seconde flèche lorsque 3 ml ont été introduits. Les 2 administrations débutent sur l'échelle des temps, en abscisses, au même moment, en sorte que leur déroulement peut être d'emblée apprécié.

A noter une longue durée des effets hypotenseurs chez l'animal non protégé par l'antihistaminique qui s'avère incapable de supprimer complètement la chute de pression, (en B).

Chez les dernières enfin, la récupération est interrompue par une hypertension transitoire.

Il est très fréquent d'observer une récupération nette de la pression artérielle générale dans le décours même de l'infusion du DS 500. Les propriétés de ce dernier s'épuisent alors même que sa concentration plasmatique va en s'élevant.

Quel que soit le type de réaction observée, aucun oedème ne complique l'érythème tégumentaire qui, chez quelques rats, a été fort marqué.

2.1.4. L'administration intrapéritonéale (1 ml/100 g) déclenche les mêmes manifestations vaso-dépressives que les infusions lentes.

Toutefois, aucune remontée précoce de la pression artérielle n'a été observée : l'installation et la récupération sont très lentes. Celle-ci d'ailleurs est souvent incomplète et l'animal décède en collapsus cardiovasculaire progressif. A l'ouverture de la cavité péritonéale, 5 à 10 ml d'un liquide sanglant s'écoule. Aucun oedème n'est apparent.

## 2.2. Variations individuelles à l'action du DS 500.

2.2.1. Il existe de nettes variations individuelles à l'infusion lente de DS 500 réalisée selon 2.1.3. Chez 3 animaux sur 55, aucune chute de la pression artérielle n'a été décelée, pour une valeur de départ supérieure à 11 cm Hg.

2.2.2. Chez les rats normaux, dont la pression est initialement inférieure à 7 cm Hg, le DS 500 infusé selon 2.1.3. provoque une chute très brève, de 1 à 2 cm Hg durant 1 minute, ultérieurement suivie d'une hausse importante et durable qui persiste durant toute l'infusion.

## 2.3. Tachyphylaxie.

2.3.1. Les animaux qui ont été injectés une première fois de DS 500 par la voie intraveineuse et qui, après la phase d'hypotension artérielle durable, ont récupéré un niveau de pression artérielle satisfaisant, ne manifestent aucune réaction vaso-dépressive nouvelle lorsqu'ils sont réinjectés lentement du même produit en même quantité : ils sont en état de tachyphylaxie. Par contre, l'administration intraveineuse rapide provoque toujours l'effondrement brutal et immédiat de la pression artérielle. L'origine des deux manifestations vaso-dépressives est donc fondamentalement différente. (Figure 2)

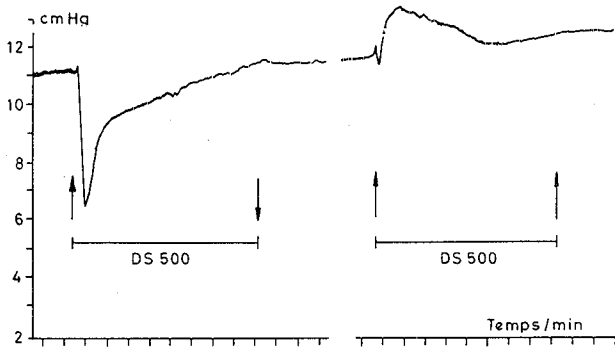


Fig. 2

Même préparation que fig. 1 d'un rat de 400 g.

La première infusion de DS 500 à 60 mg/ml est à l'origine d'une chute de la pression artérielle, tandis que la deuxième, effectuée 15 min après, déclenche une hypertension. Tachyphylaxie totale.

On peut, lors de la réinjection du produit, observer une élévation lente et durable de la pression artérielle, en particulier lors des infusions du produit effectuées selon 2.1.3. Cette hypertension artérielle persiste 10 à 15 min après la fin de la perfusion.

Elle semble liée aux effets osmotiques du produit que ramène dans l'espace vasculaire les liquides interstitiels.

2.3.2. Après une première administration de DS 500 effectuée par la voie péritonéale, la réinjection intraveineuse lente d'une même quantité de DS 500 sera

suivie d'une chute progressive de la pression artérielle. Celle-ci est à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire ou complet ou transitoire.

2.3.3. De même l'administration intrapéritonéale préalable ne modifie pas la chute immédiate de la pression artérielle induite par les injections rapides de DS 500.

#### 2.4. Relations avec les kininogènes.

Le plasma circulant du rat renferme des kininogènes qui se répartissent en 2 substrats au moins. Le premier est activé en kinines par l'acide ellagique. Le second, par les kallikréines glandulaires homologues. Il s'ensuit qu'après chacun de ces traitements, une partie des kininogènes est épuisée et que le traitement conjugué prive le plasma de tout substrat donnant naissance aux kinines plasmatiques (LECOMTE 1968b).

2.4.1. Le rat qui a reçu 10 mg/100 g d'acide ellagique montre, lors de l'infusion intraveineuse de sulfate de dextran, une chute de la pression artérielle qui atteint 3 à 4 cm Hg et dure 1 à 2 min en moyenne (5 animaux).

2.4.2. Le rat qui a été traité par extrait glandulaire homologue jusqu'à établissement d'un état réfractaire à ce dernier, réagit encore au sulfate de dextran par une chute de la pression artérielle. Celle-ci atteint 3 à 4 cm Hg et dure 1 à 2 min (5 animaux).

2.4.3. Dix rats ont reçu en un ordre quelconque une infusion de l'acide ellagique jusqu'à 10 mg/100 g et une perfusion continue d'extrait glandulaire homologue (4 ml). Ils sont en état réfractaire global pour chacun de ces agents hypotenseurs. Six ne montrent plus aucune chute de la pression artérielle lorsqu'ils sont ultérieurement infusés de sulfate de dextran. Deux ont réagi par une hypotension artérielle très réduite, inférieure à 1,5 cm Hg durant 3 min. Les derniers ont présenté une chute atteignant 2,5 cm Hg durant 5 min.

Il en résulte que l'épuisement, complet ou partiel, des kininogènes circulants réduit fortement les propriétés hypotensives du sulfate de dextran et, dans certains cas, les supprime complètement.

2.4.4. L'animal qui a cessé de réagir au sulfate de dextran ne montre plus aucune hypotension artérielle lorsqu'il est injecté d'acide ellagique (10 mg/100 g) par voie intraveineuse. A cette dose, l'acide, normalement à l'origine d'une formation de kinines à partir de kininogènes plasmatiques, est responsable d'une chute de la pression. De même, le rat rendu réfractaire au sulfate de dextran réagit lorsqu'il est injecté de l'extrait de glande salivaire homologue, lui aussi hypotenseur chez le rat non traité, soit par un abaissement très lent, très transitoire et peu intense de son niveau de pression artérielle, soit au contraire par une élévation légère de cette dernière.

Ici encore, une nette opposition apparaît entre les effets du DS 500 et les manifestations vasomotrices liées à la formation et à l'action des kinines endogènes. (Figure 3.)

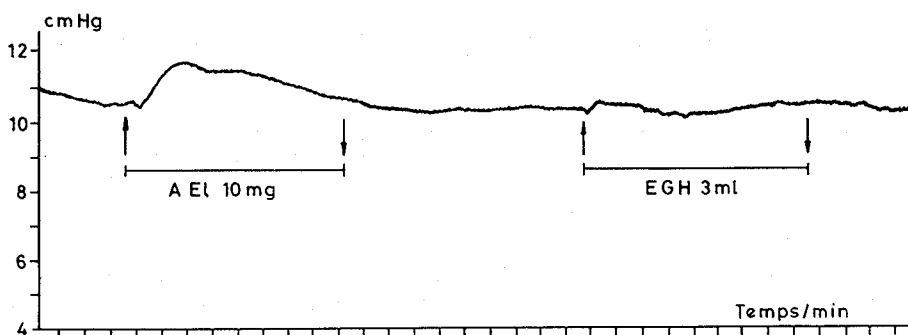


Fig. 3

Animal de 350 g, mis préalablement en état de tachyphylaxie depuis 30 min par infusion lente répétée d'une solution de DS 500 à 60 mg/ml.

Infusion en AEl de 10 mg d'acide ellagique, dissous dans 3 ml ; en EGH, de 2,5 ml d'un extrait de glande salivaire homologue obtenu à partir de 1 g de parenchyme frais broyé dans 10 ml NaCl 0,9 %.

Suppression de l'hypotension artérielle régulièrement provoquée par ces agents kinino-formateurs.

2.4.5. Le glyvénol (éthyl-3-5-6-tri-O-benzyl-D-glucufuranoside) *Ciba*, possède une nette activité anti-kinines et anti-enzymes kinino-formateurs (JAQUES et SCHÄR, 1967).

L'administration intrapéritonéale de ce dérivé du glucose, à raison de 1 ml par la voie intrapéritonéale, 90 à 120 min avant l'infusion lente de DS 500, atténue ou supprime complètement l'hypotension subséquente.

2.4.6. L'administration intraveineuse de DS 500 (60 mg/ml jusqu'à un total de 240 mg) ne modifie pas la chute de la pression artérielle provoquée par la bradykinine (0,5 à 1 µg/100 g). De même, les effets vasomoteurs de cette dernière ne sont pas perturbés par la désensibilisation complète induite par l'administration répétée de DS 500.

## 2.5. Relation avec l'histamine endogène.

2.5.1. *In vivo*, l'administration intrapéritonéale de 2,5 mg/100 g de prométhazine 15 à 30 min auparavant prévient ou le plus souvent réduit la chute tardive de la pression artérielle qu'induisent les administrations intraveineuses lentes selon 2.1.2. Certains animaux présentent dès la fin de l'administration du DS 500, une hausse progressive de la pression qui se maintient dans les limites de la survie de l'animal.

Si le DS 500 est injecté sous un même volume de manière rapide selon 2.1.1, la pression artérielle subit une chute immédiate qui peut entraîner le décès de l'animal.

Les effets hypotenseurs déclenchés par l'infusion lente du DS 500 selon 2.1.3 sont également modifiés par le traitement par la prométhazine. Leur intensité est diminué ainsi que leur durée. Toutefois, dans ces conditions d'administration, les effets hypotenseurs du polymère n'ont jamais été complètement supprimés. Ils sont régulièrement suivis par une élévation parfois importante, jusqu'à 5 cm Hg, du niveau systolique qui se maintient au-delà de la durée de la perfusion. Il s'ensuit que la



réaction générale déclenchée par le DS 500 prend après phénergan une allure particulière : à une chute brève, rapidement corrigée, fait suite une hypertension artérielle parfois importante. (Voir Figure 1, B).

2.5.2. *In vitro*, l'administration intra-aortique de 60 à 120 mg de DS 500 en direction des tissus de l'arrière-train du rat, isolé et perfusé, entraîne après une phase initiale brève de réduction du débit veineux, une augmentation progressive de ce dernier.

L'injection au chat atropiné d'un aliquot des différents perfusats recueillis à des délais variables après l'administration intra-aortique permet d'établir les faits suivants en rapport avec la teneur du liquide de perfusion en glucose.

— Liquide de Tyrode renfermant du glucose en concentration variant de 3 à 6 g/litre :

a) le sulfate de dextran, PM 500.000, s'avère histamino-libérateur. L'amine est mise en circulation dès la fin de l'injection du sulfate ; elle atteint son maximum en 6 à 9 min, pour décroître lentement en une demi-heure. Quelques préparations ainsi traitées ont été *in fine* le siège d'un oedème massif.

b) l'administration intra-aortique de dextran, quel que soit son poids moléculaire, ne déclenche aucune libération d'histamine pas plus d'ailleurs que celle d'aucune autre substance à action hypotensive. Les quantités des polymères ainsi administrées par l'aorte ont varié de 60 à 250 mg, pour une température du milieu de perfusion fixée selon l'essai entre 28 et 40° C.

c) chez les arrière-trains hyperglucosés qui n'ont pas réagi aux dextrans, le 1935 L, butylamine substituée de poids moléculaire bas (25 à 50  $\mu$ g), s'est avérée chaque fois capable de mettre en circulation l'histamine endogène, quelle que soit la température et la teneur en glucose du liquide.

— Liquide de Tyrode sans glucose :

a) le sulfate de dextran perd son activité histamino-libératrice.

b) les dextrans exercent une activité histamino-libératrice nette. Elle est apparente dès la première minute qui suit l'injection intra-aortique du polymère. Elle atteint son maximum en 9 à 12 min, pour décroître régulièrement. Elle est sujette à tachyphylaxie.

c) le 1935 L conserve son pouvoir amino-libérateur.

2.5.3. Relations avec la glycémie « *in vivo* ». Le traitement du rat par une infusion intraveineuse lente de 1,5 g/100 g de glucose ne modifie pas les effets cardiovasculaires du DS 500. Ni l'intensité ni la durée de l'hypotension artérielle ne sont aggravées. Le pouvoir hypotenseur du DS 500 est, *in vivo*, indépendant de la glycémie.

## 2.6. Relation avec les propriétés du dextran de PM 75.000.

2.6.1. Chez le rat non anesthésié, l'administration intrapéritonéale de 60 mg/100 g de DS 500 accélère l'apparition du syndrome oedémateux déclenché par le D 75 injecté à raison de 60 mg/100 g, 1 heure plus tard par la même voie. Par ailleurs, les oedèmes périphériques sont plus volumineux. Les rats qui ont reçu ces 2 injections

intrapéritonéales décèdent régulièrement 6 à 8 heures après, en pleine phase de gonflement.

2.6.2. L'administration intrapéritonéale de DS 500 (40 à 60 mg/100 g), doses telles qu'elles déterminent une chute lente et durable de la pression artérielle, ne protège pas le rat anesthésié des suites de l'injection intraveineuse de D 75 (30 à 60 mg/100 g) : cette dernière est toujours suivie d'une hypotension artérielle générale, analogue à celle qu'elle déclenche chez les témoins.

La désensibilisation immédiate du rat aux effets hypotenseurs du dextran 75 n'est pas suffisante pour entraîner la disparition de la chute de pression tardive induite par le DS 500. Certains animaux (3 sur 10) ont toutefois été placés alors en état de tachyphylaxie.

2.6.3. Les rats protégés par la prométhazine des effets hypotenseurs généraux du DS 500 réagissent à l'administration subséquente de D 75 (60 mg/100 g) par une chute intense et durable de la pression artérielle : la protection habituellement conférée par l'antihistaminique a disparu (LÉCOMTE, 1966). La cause de cette réactivité nous échappe.

### 2.7. *Relations avec un histamino-libérateur à poids moléculaire bas.*

Les relations entre DS 500 et 1935 L, butylamine à poids moléculaire bas (FELDBERG et LÉCOMTE, 1955) sont complexes.

2.7.1. Certains rats en tachyphylaxie complète par le DS 500 réagissent de manière identique aux contrôles lorsqu'ils sont injectés de 100  $\mu$ g/100 g de 1935 L. La pression artérielle subit une chute rapide suivie du décès en collapsus en 3 à 4 minutes.

2.7.2. D'autres animaux résistent à la dose de 100  $\mu$ g/100 g : la pression artérielle ne s'abaisse, par ailleurs de manière lente et progressive, que pour une quantité supérieure à 0,5 mg/100 g. Une nette résistance se développe.

2.7.3. Les rats qui ont été d'emblée réfractaires au DS 500 ont toléré l'administration de 0,5 mg/100 g de 1935 L sans variations de la pression artérielle.

### 2.8. *Relations avec le choc anaphylactique.*

Le rat sensibilisé à l'ovalbumine de poule selon un schéma impliquant l'utilisation de l'adjuvant de Freund, peut être désensibilisé à l'action du DS 500, à l'instar de l'animal normal. Ses réactions vasomotrices sont identiques. Une fois que la tachyphylaxie est installée, l'administration intraveineuse de l'antigène (1 mg/100 g) déclenche un choc de nature anaphylactique dont l'évolution est analogue à celle que présentent les animaux contrôle.

## DISCUSSION

1. L'administration parentérale de sulfate de dextran de poids moléculaire 500.000 détermine chez le rat un ensemble de perturbations cardiovasculaires importantes qui peuvent conduire l'animal au décès. Chez le rat anesthésié injecté rapidement par voie intraveineuse selon 2.1.1, elles se manifestent sous la forme de 2 vagues

d'hypotension artérielle successives, l'une immédiate, l'autre plus tardive. Cette seconde phase est seule présente après injections soit intrapéritonéale, soit intraveineuse lente selon 2.1.3 ; elle est moins rarement irréversible.

Chez les animaux dont la pression artérielle a récupéré un niveau satisfaisant après la première administration de sulfate de dextran, aucune hypotension n'est manifeste après une seconde injection effectuée lentement. Il y a tachyphylaxie, mais celle-ci n'intéresse pas la dépression initiale qui suit les administrations rapides. Cette dernière, fonction de la vitesse d'injection, pourrait être interprétée comme une manifestation d'origine mécanique, explicable par des modifications brutales de la masse et de la viscosité sanguines, induites par une surcharge intravasculaire à activité osmotique importante.

La déplétion en noradrénaline surrénalienne est le témoin de l'activité hypotensive de DS 500 et des processus d'homéostasie que celle-ci déclenche. Elle est moins marquée après 2 heures que celle déclenchée par le DS 75 (LECOMTE *et al.*, 1960).

L'hypotension déclenchée par l'infusion lente décrite en 2.1.3 est plus importante à considérer. Elle débute brusquement et récupère lentement son niveau de départ, compte tenu d'un clocher hypertensif intermittent que nous mettons en relation avec la stimulation médullo-surrénalienne. Comme l'hypotension se dissipe alors même que l'infusion de DS 500 se poursuit, le rôle des facteurs endogènes rapidement mobilisés par le polymère doit être soupçonné, plutôt que celui de la substance infusée elle-même. Dans cette hypothèse, la tachyphylaxie se développe rapidement soit par l'épuisement de substrats, préformés ou non, soit par le blocage des mécanismes qui conduisent à leur mise en activité.

De même, la latence qui sépare l'injection de DS 500 et la mort de l'animal après une période où le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire paraît normal, indique qu'un ensemble de transformations endogènes ont dû prendre place dans l'intervalle.

Les interférences entre le DS 500, les systèmes kinino-formateurs d'une part et les effets de l'histamine endogènes d'autre part, indiquent que l'analyse des propriétés cardiovasculaires du polymère, à décours immédiat, doit prendre en considération ces processus auto-pharmacodynamiques.

2. Les kininogènes du rat se répartissent en deux groupes. Le premier est attaqué par les kallikréines plasmatiques, elles-mêmes activées par l'acide ellagique. Le second, distinct du premier, est hydrolysé par les kallikréines glandulaires homologues. Le traitement combiné par l'acide ellagique et les kallikréines homologues prive le rat de tous les kininogènes circulants et, par conséquent, supprime la formation ultérieure de kinines endogènes (LECOMTE, 1968*b*).

Cette déplétion complète en kininogènes inhibe totalement ou fortement la chute de la pression artérielle induite par le sulfate de dextran. Cette dernière est également atténuée par le traitement préalable soit par l'acide ellagique soit par les kallikréines glandulaires. Cette suppression ou cette atténuation s'expliquent par la réduction du stock de kininogènes circulants, puisqu'aucune activité antikinine n'appartient au DS 500.

Inversement, les injections de sulfate de dextran jusqu'à désensibilisation complète, suppriment l'action hypotensive provoquée soit par l'acide ellagique soit par les kallikréines glandulaires. Comme cette hypotension dépend de la formation des kinines auxquelles le rat reste sensible, on peut conclure que les substrats attaqués

respectivement par chacun de ces agents, a été consommé par l'administration antérieure de sulfate de dextran.

Nos observations effectuées *in vivo* sont en accord avec les résultats de ANKIER et STARR, *in vitro* (1967).

On peut admettre que le rat traité par fortes doses de DS 500 se trouve en un état de déplétion quasi complète en kininogènes. Il se prête, du moins pendant un court intervalle, à l'étude différentielle des processus sous la dépendance de la transformation de ces derniers en polypeptides actifs.

3. Une relation existe également entre les effets du DS 500 et la libération de l'histamine endogène. Celle-ci peut être mise en évidence de manière directe pourvu que le liquide qui perfuse l'arrière-train *in vitro* soit enrichi en glucose.

L'animal normoglycémique réagit également au DS 500 par une libération d'histamine et, en association, de 5-hydroxytryptamine. Elles sont conjointement à l'origine de l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui se traduit — entre autres — par le bleuissement de certaines régions corporelles où le DS 500 a été infiltré localement. Leur intervention explique l'action inhibitrice de la prométhazine d'une part, de l'UML 491 d'autre part, sur le développement de l'oedème *in situ*.

L'histaminémie est légèrement accrue après action du DS 500.

Comme certaines manifestations hypotensives sont ou totalement supprimées ou le plus souvent réduites par le traitement par la prométhazine qui, à ces doses, joue le rôle d'un antihistaminique et d'un anti-sérotonine, on peut conclure que la libération de l'histamine endogène participe au développement de la chute de pression induite par le polymère. Lorsque, après traitement par l'antihistaminique, certains animaux réagissent toujours au DS 500 par une hypotension artérielle générale, on peut expliquer cette dernière par la formation des kinines endogènes.

Le DS 500 active les systèmes kinino-formateurs et, dans certaines conditions, libère l'histamine endogène. Comme la suppression des kininogènes fait également disparaître l'ensemble des manifestations vasomotrices, tandis que la prométhazine l'atténue seulement, on doit admettre que la propriété essentielle de DS 500 est représentée par les processus enzymatiques qui, entre autres, édifient les polypeptides vasodilatateurs. Ces processus cependant ne sont pas spécifiques puisqu'ils semblent mettre en outre hors fonction les mécanismes qui commandent l'histamino-libération. Ainsi les relations entre DS 500 et histamino-libération sont différentes de celles qui unissent l'activité des autres amino-libérateurs et la formation des kinines. Dans les cas étudiés jusqu'à présent (LECOMTE et DAMAS, 1969), la lésion mastocytaire conduit à la fois à la libération des amines et des enzymes kinino-formateurs ; l'activité périphérique des 2 types de principes autopharmacologiques est simultanée. Dans le cas du DS 500, l'atteinte kinino-formatrice précéderait la mise en place des mécanismes histamino-libérateurs.

4. Les propriétés amino-libératrices du DS 500 rapprochent certaines de ses activités pharmacodynamiques de celles qui caractérisent le dextran non sulfaté de poids moléculaire inférieur. Toutefois, d'importantes différences les séparent : le DS 500 est plus toxique ; il n'est pas oedématogène après administration intrapéritonéale ; il entraîne une chute immédiate de la pression artérielle fonction de son intraduction rapide dans l'arbre vasculaire. En outre, le DS 500 n'empêche pas le développement du syndrome oedémateux déclenché par le dextran 75. La tachyphylaxie qui affecte les effets du premier n'est pas, dans chaque cas, capable d'éteindre les répercussions vasculaires de l'administration du second.

Enfin, une fois le rat protégé par la prométhazine, le dextran 75 injecté en second lieu reste hypotenseur, ce qui témoigne ou d'une atténuation du pouvoir protecteur de la prométhazine par le DS 500 ou de répercussions circulatoires d'origine mécanique explicable par la surcharge liquidienne.

5. La mort tardive du rat injecté de DS 500 est en rapport avec la migration intrapéritonéale d'un liquide hémorragique. Cette perte sanguine pourrait s'expliquer par des mécanismes comparables à ceux qu'engendre la formation de plasmine : la lyse des caillots de fibrine (LECOMTE et SALMON, 1965).

#### CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

1. Chez le rat normal, l'administration parentérale comme l'injection intraveineuse lente de sulfate de dextran, de poids moléculaire 500.000, entraînent une hypotension artérielle générale de longue durée, tantôt réversible, tantôt conduisant l'animal au décès. Elle s'accompagne de vasodilatation périphérique et d'une augmentation modérée de la perméabilité vasculaire.

En infusion intraveineuse prolongée, le DS 500 est également à l'origine d'une diminution de la pression qui s'installe d'emblée et qui peut disparaître progressivement dans le cours même de la perfusion.

2. L'hypotension artérielle générale est sujette à tachyphylaxie. Toutefois, celle-ci n'affecte pas les administrations intraveineuses rapides : le DS 500 provoque alors une chute immédiate de la pression artérielle due probablement à des phénomènes de surcharge à répercussions mécaniques.

L'hypotension associée aux infusions lentes de DS 500 est prévenue par la consommation préalable des kininogènes circulants à l'aide de l'acide ellagique associé aux kallikréines glandulaires homologues.

De même, le traitement par sulfate de dextran supprime ou réduit la chute de la pression artérielle induite normalement par ces agents kinino-formateurs.

3. Au niveau de l'arrière-train isolé de rat, perfusé à l'aide de liquide de Tyrode non glucosé, le sulfate de dextran est sans action.

Si le liquide de perfusion renferme 2 à 6 g/litre de glucose, le sulfate de dextran acquiert un pouvoir histamino-libérateur net.

4. En administration locale, le DS 500 provoque une nette augmentation de la perméabilité tégumentaire, prévenue par la prométhazine ou le méthysegide.

De même, la prométhazine réduit l'hypotension artérielle déclenchée par les infusions lentes de DS 500. Celle-ci est donc due, au moins pour une part, à la mise en circulation de l'histamine endogène.

5. Les propriétés cardiovasculaires du DS 500 sont complexes : s'y associent à des degrés variables, selon l'animal considéré, les propriétés hypotensives des kinines endogènes et celles de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANKIER, S. et STARR, M., *Brit. J. Pharmacol.*, 1967, **31**, 331.
- EULER, U. S. (von), *Noradrenaline*, in-8°, 1956, Thomas ed., Springfield, Illinois, U.S.A.
- FELDBERG, W. et LECOMTE, J., *Brit. J. Pharmacol.*, 1955, **10**, 254.
- FELDBERG, W. et MONGAR, J. L., *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, **9**, 197.
- GAUTVIK, K. et RUGSTAD, H., *Brit. J. Pharmacol.*, 1967, **31**, 390.
- GIERTZ, H. et HAHN, F., *In : Handb. exper. Pharmacol.*, vol. XVIII, *Histamine und Anti-Histamine*. Springer Verlag, Berlin-New-York, 1966.
- JACOBSEN, S., *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, **27**, 213.
- JAQUES, R. et SCHAEER, B., *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1967, **97**, 553.
- LECOMTE, J., *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1968a, VII<sup>e</sup> Série, t. VIII, 489.
- LECOMTE, J., *Bull. Soc. Sc. Liège*, 1968b, **37**, 358.
- LECOMTE, J., *Arch. int. Pharmacodyn.*, sous presse.
- LECOMTE, J. et DAMAS, J., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1968, **176**, 403.