

Influence de la race sur la sensibilité du Lapin à l'athérome expérimental

Dans l'étude de l'athérome d'origine nutritionnelle, les résultats publiés diffèrent souvent, même lorsque les conditions expérimentales paraissent identiques. Dans le présent travail, nous mettons en évidence l'influence de la race sur le développement des troubles lipidiques, sur la stimulation de l'hématopoïèse et sur la formation des lésions d'athérosclérose entraînées chez le Lapin par un régime riche en cholestérol. Nous avons contrôlé les facteurs tels que l'âge et le sexe des animaux, la composition de la nourriture normale, la saison et les conditions thermiques, la surface de l'habitat et la provenance des animaux.

Matériel et techniques. Nos expériences ont porté sur 81 lapins mâles, Fauves de Bourgogne et Néozélandais, d'un poids de 2,5 kg environ, comprenant 10 lapins normaux de chaque race, 13 lapins Néozélandais et Fauves de Bourgogne recevant une dose unique de cholestérol respectivement 300 et 800 mg/kg d'animal/jour, 32 Fauves de Bourgogne et 16 Néozélandais soumis à l'administration journalière de cholestérol pendant 60 jours, aux doses de 200 et 300 mg/kg d'animal/jour. Au granulé commercial est incorporée une quantité déterminée de cholestérol amorphe sans véhicule huileux.

Après 1, 5, 15, 30, 45 et 60 jours de traitement, on procède à la détermination de divers constituants lipidiques du plasma. Les animaux sont sacrifiés au 60ème jour (sauf une série au 45ème jour), le foie est analysé biochimiquement et les vaisseaux (aorte, artères pulmonaires et coronaires) font l'objet d'examen histologiques; ces vaisseaux sont fixés au mélange de Bouin-Hollande sublimé, colorés au trichrome de Masson pour l'examen morphologique, à l'orcéine azotique et au bleu de toluidine respectivement pour la mise en évidence des fibres élastiques et de la substance fondamentale avec recherche de la métachromasie. La présence et la gravité des lésions artérielles ont été évaluées selon un barème d'athérosclé-

rose arbitraire allant de 0 à 6 (MARQUIE¹). Enfin ces mêmes artères sont analysées en vue de la détermination du taux des divers constituants lipidiques et les résultats sont comparés à ceux de l'examen histologique.

Résultats. Pour une même race de lapins, la gravité des lésions et des troubles lipidiques augmentent avec la dose de cholestérol ingéré, et les résultats sont dans l'ensemble homogènes. Toutefois il existe une nette différence de sensibilité selon la race d'animaux utilisés.

Déjà, une dose unique de cholestérol (300 mg/kg) entraîne chez 8 lapins Néozélandais au bout de 24 h une nette augmentation de la lipémie (222 ± 13 contre 135 ± 6 mg d'acides gras totaux/100 ml de plasma). Or, pour obtenir le même résultat chez les Fauves de Bourgogne, il faut administrer une dose presque triple, soit 800 mg de cholestérol (MARQUIE²). Lorsque le traitement au cholestérol est prolongé pendant 2 mois, les lapins Néozélandais présentent des troubles significativement plus intenses que les Fauves (Figure 1). Par exemple, chez ces derniers, le niveau lipémique après 15 jours est voisin de celui observé chez les Néozélandais après seulement 8 jours de traitement. Au bout de 2 mois, les différences s'estompent légèrement, tout en restant hautement significatives ($P < 0,01$). La même différence de sensibilité peut s'observer également si l'on examine le tissu hépatique: malgré une dose et une durée moindre, l'infiltration lipidique du foie est nettement plus accusée chez les lapins Néozélandais.

En ce qui concerne le système vasculaire, l'intensité des lésions artérielles est également plus accusée dans la race néozélandaise. Ainsi au bout de 2 mois, la teneur en

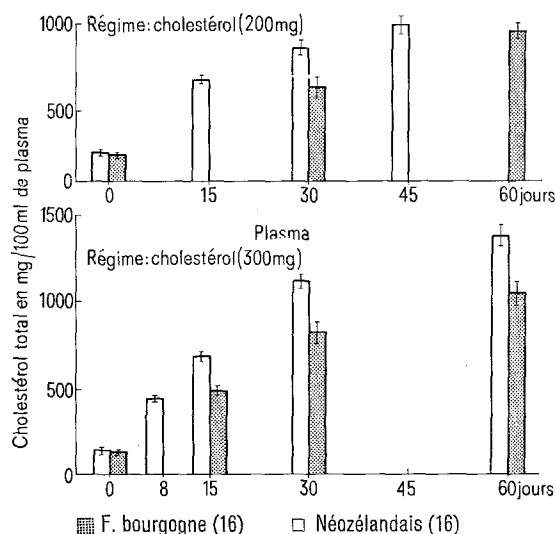


Fig. 1. Influence de la race sur le développement de la cholestérolémie entraînée chez les Lapins par l'administration de cholestérol. Valeurs du cholestérol total exprimées en mg/100 ml de plasma et affectées de l'erreur standard à la moyenne. Le nombre d'animaux est indiqué entre parenthèses. Que le régime comporte 200 ou 300 mg de cholestérol/kg d'animal/jour, les lapins Néozélandais (rectangle blanc) présentent des troubles lipidiques plus intenses que les Fauves de Bourgogne (rectangle noir); la différence est importante au cours des 15 premiers jours, plus discrète après un traitement prolongé.

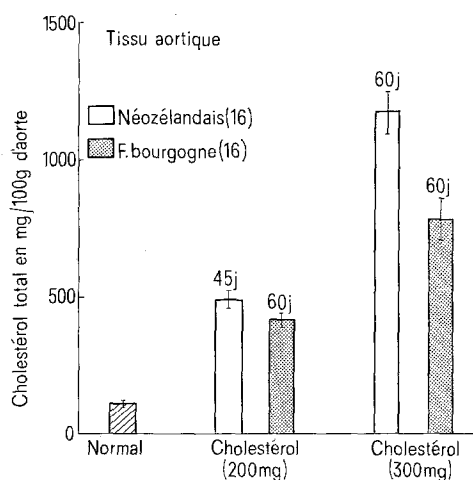


Fig. 2. Influence de la race sur les teneurs en cholestérol total du tissu aortique de Lapins soumis à l'administration de cholestérol. Valeurs moyennes du cholestérol total du tissu aortique exprimées en mg/100 g de poids frais. Entre parenthèses, le nombre d'animaux. La durée du traitement est indiquée au-dessus de chaque rectangle. Pour une même dose de cholestérol (200 ou 300 mg/kg d'animal/jour), la surcharge lipidique de la paroi artérielle est bien plus importante chez les lapins Néozélandais (rectangle blanc) que chez les Fauves de Bourgogne (rectangle noir).

¹ G. MARQUIE, Thèse de Doctorat d'Etat (Toulouse 1970).

² G. MARQUIE, Thèse de Spécialité (Toulouse 1964).

cholestérol de l'aorte est en moyenne de 783 ± 70 mg/100 g de poids frais chez les Fauves mais s'élève à 1172 ± 82 mg chez les Néozélandais, les lésions athéromateuses étant également plus intenses (Figure 2). Concernant ces lésions, il est à souligner que l'analyse biochimique des vaisseaux fournit des résultats en tous points comparables à ceux de l'examen anatomopathologique.

Ainsi donc, aussi bien en ce qui concerne les troubles de la circulation des lipides que les lésions artérielles, les lapins Néozélandais se révèlent remarquablement plus sensibles que les Fauves.

Discussion. Nous avons vérifié que l'absorption intestinale du cholestérol était analogue dans les deux races de lapins. Par conséquent, les raisons de ces différences doivent être recherchées au niveau d'autres tissus.

En premier lieu, nous avons confirmé chez le Lapin soumis au cholestérol l'instauration progressive d'une hypothyroïdie nette. Or, il se trouve que cette hypo-activité est bien plus accusée chez les lapins Néozélandais. Il est possible que la gravité plus grande des lésions artérielles soit en relation avec cette constatation, puisqu'il est bien établi que l'hypothyroïdie favorise l'athérosclérose.

Une autre hypothèse peut également être envisagée. Les lipides qui sont à l'origine de l'hyperlipémie proviennent non seulement des réserves adipeuses mais également de la moelle osseuse, surtout au début du traitement (MARQUIE¹). Or, nous avons observé également à ce niveau les signes d'une vive stimulation érythropoïétique qui se traduit d'ailleurs au niveau du sang par une éléva-

tion des réticulocytes, et une hyperlymphocytose (MARQUIE et al.³). Toutes choses égales par ailleurs, l'ensemble de ces manifestations est nettement plus accusé chez les lapins Néozélandais chez lesquels la mobilisation lipidique est précisément la plus intense. Bien qu'une relation de cause à effet soit encore à démontrer, nous estimons que cette relation entre la stimulation du système hématopoïétique et la mobilisation lipidique est importante à considérer et pourrait éclaircir la différence de sensibilité des deux races de lapins soumis au même régime athérogène.

Zusammenfassung. Am Beispiel von experimentell erzeugten Atheromen beim Kaninchen zeigen sich in Bezug auf den Stoffwechsel charakteristische Rassenunterschiede. Variable Dosis von Cholesterol erzeugt bei der Neuseeländer Rasse, verglichen mit der Fauves-Burgunder-Rasse, biochemisch wie auch histologisch wesentlich stärkere Hyperlipaemie, Fettinfiltration der Leber und arterielle Läsionen.

G. MARQUIE et R. AGID

*Institut de Physiologie, Université Paul Sabatier,
84, Grande Rue Saint-Michel,
Toulouse (France), 25 Février 1972.*

³ G. MARQUIE, R. AGID, S. AMIEL, A. GUILHEM, C. r. Soc. Biol., Paris 164, 1851 (1970).

A Novel Monoquaternalary Neuromuscular Blocking Agent

We have for many years sought a clinically useful muscle relaxant which would be both short acting and readily reversible. After extensive structural and stereochemical studies of steroid bisquaternalary ammonium salts¹⁻³, we investigated the nature of the basic head in other bisquaternalary and related dibasic salts^{4,5}. Concurrent work in the steroid field having shown that 2 quaternary centres were not essential for potent curarising properties⁶, we prepared and examined pharmacologically other types of monoquaternalary salts.

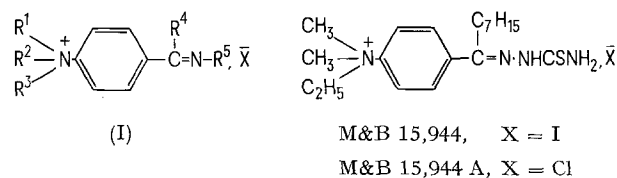
We now report that *p*-dimethylaminophenyl heptyl ketone thiosemicarbazone ethiodide (M&B 15,944), selected from a series of functional derivatives of general formula (I), appears to possess the desired properties.

M&B 15,944 has been examined both as the iodide and as the more water-soluble chloride M&B 15,944 A. All doses given refer to the cation.

The neuromuscular blocking activity of the compound has been studied in the sciatic tibialis, sciatic soleus or sciatic gastrocnemius muscle preparation of the anaesthetised cat, dog, rhesus monkey, baboon and chicken (Table). In all species examined it produced a short acting neuromuscular blockade which could be reversed by anticholinesterases or by a tetanus applied to the nerve. Further evidence of its competitive mode of action was provided in experiments in the chloralose-anaesthetised cat, in which M&B 15,944 A blocked the twitch caused by close intra-arterial injection of acetylcholine, and its neuromuscular blocking action summated with that of drugs with a similar type of action, e.g. D-tubocurarine. M&B 15,944 failed to cause contracture of the gastrocnemius muscle and caused flaccid paralysis when injected intravenously into

the conscious chick. In contrast, suxamethonium produced a spastic type of paralysis in the chick.

M&B 15,944 has been found to lower the blood pressure in the anaesthetised cat, dog and chick but not in the rhesus monkey or baboon. This hypotensive action is not due to an α -receptor blocking action or to histamine release. M&B 15,944 was, however, found to possess significant ganglion-blocking activity which may account for the falls in blood pressure seen in some species.



¹ R. S. BIGGS, M. DAVIS and R. WIEN, *Experientia* 20, 119 (1964).

² M. DAVIS, E. W. PARNELL and J. ROSENBAUM, *J. chem. Soc.* 1045 (1967).

³ D. G. BAMFORD, D. F. BIGGS, M. DAVIS and E. W. PARNELL, *Br. J. Pharmac. Chemother.* 30, 194 (1967).

⁴ D. G. BAMFORD, D. F. BIGGS, P. CHAPLEN and M. DAVIS, *J. Pharm. Pharmac.* 22, 110 (1970).

⁵ D. G. BAMFORD, D. F. BIGGS, P. CHAPLEN, M. DAVIS and J. G. MACONOCHE, *Can. J. Pharm. Sci.* 6, 17 (1971).

⁶ D. G. BAMFORD, D. F. BIGGS, M. DAVIS and E. W. PARNELL, *J. Pharm. Pharmac.* 23, 595 (1971).