

EUR 1266.f

REPRINT

LIBRARY COPY

COMMUNAUTE EUROPEENNE DE L'ENERGIE ATOMIQUE - EURATOM

CONTRIBUTION A L'ETUDE
PHARMACOLOGIQUE DE LA PADUTINE

(Kallikréine pancréatique)

par

H. LABORIT (*), F. LETTERIER (*), A. MASSART (**), C. BARON (*)

avec la collaboration technique de G. WAGNER (*)

(*) Laboratoire d'Eutonologie, Hôpital Boucicaut

(**) Euratom

1965



Travail effectué au Laboratoire d'Eutonologie
Hôpital Boucicaut, Paris (France)

Extrait de
REVUE AGRESSOLOGIE

Vol. 6 - 1964

AVERTISSEMENT

Le présent document a été élaboré sous les auspices de la Commission de la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (EURATOM).

Il est précisé que la Commission d'EURATOM, ses contractants, ou toute personne agissant en leur nom :

- 1° — Ne garantissent pas l'exactitude ou le caractère complet des informations contenues dans ce document, ni que l'utilisation d'une information, d'un équipement, d'une méthode ou d'un procédé quelconque décrits dans le présent document ne portent pas atteinte à des droits privés;
- 2° — N'assument aucune responsabilité pour les dommages qui pourraient résulter de l'utilisation d'informations, d'équipements, de méthodes ou procédés divulgués dans le présent document.

This reprint is intended for restricted distribution only. It reproduces, by kind permission of the publisher, an article from "REVUE AGRESSOLOGIE", 1964, Vol. 6, 623-635. For further copies please apply to Editions Masson — 120, Boulevard St. Germain, Paris (France).

Dieser Sonderdruck ist für eine beschränkte Verteilung bestimmt. Die Wiedergabe des vorliegenden in „REVUE AGRESSOLOGIE“, 1964, Vol. 6, 623-635 erschienenen Aufsatzes erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers. Bestellungen weiterer Exemplare sind an Editions Masson — 120, Boulevard St. Germain, Paris (France), zu richten.

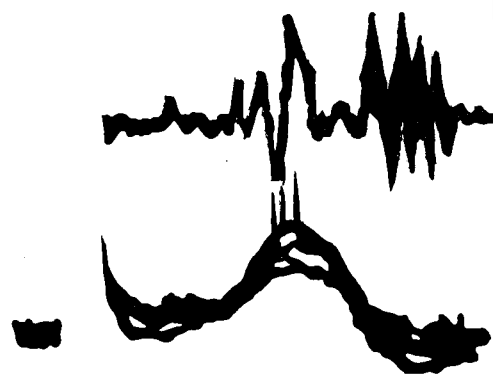
Ce tiré-à-part est exclusivement destiné à une diffusion restreinte. Il reprend, avec l'aimable autorisation de l'éditeur, un article publié dans «REVUE AGRESSOLOGIE», 1964, Vol. 6, 623-635. Tout autre exemplaire de cet article doit être demandé à Editions Masson — 120, Boulevard St. Germain, Paris (France).

Questo estratto è destinato esclusivamente ad una diffusione limitata. Esso è stato riprodotto, per gentile concessione dell'Editore, da «REVUE AGRESSOLOGIE», 1964, Vol. 6, 623-635. Ulteriori copie dell'articolo debbono essere richieste a Editions Masson — 120, Boulevard St. Germain, Paris (France).

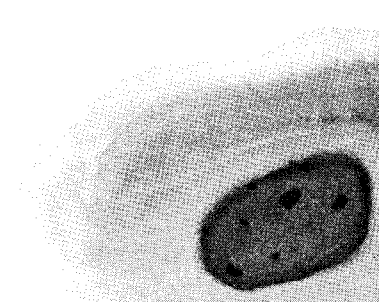
Deze overdruk is slechts voor beperkte verspreiding bestemd. Het artikel is met welwillende toetsemming van de uitgever overgenomen uit „REVUE AGRESSOLOGIE“, 1964, Vol. 6, 623-635. Meer exemplaren kunnen besteld worden bij Editions Masson — 120, Boulevard St. Germain, Paris (France).

AGRESSOLOGIE

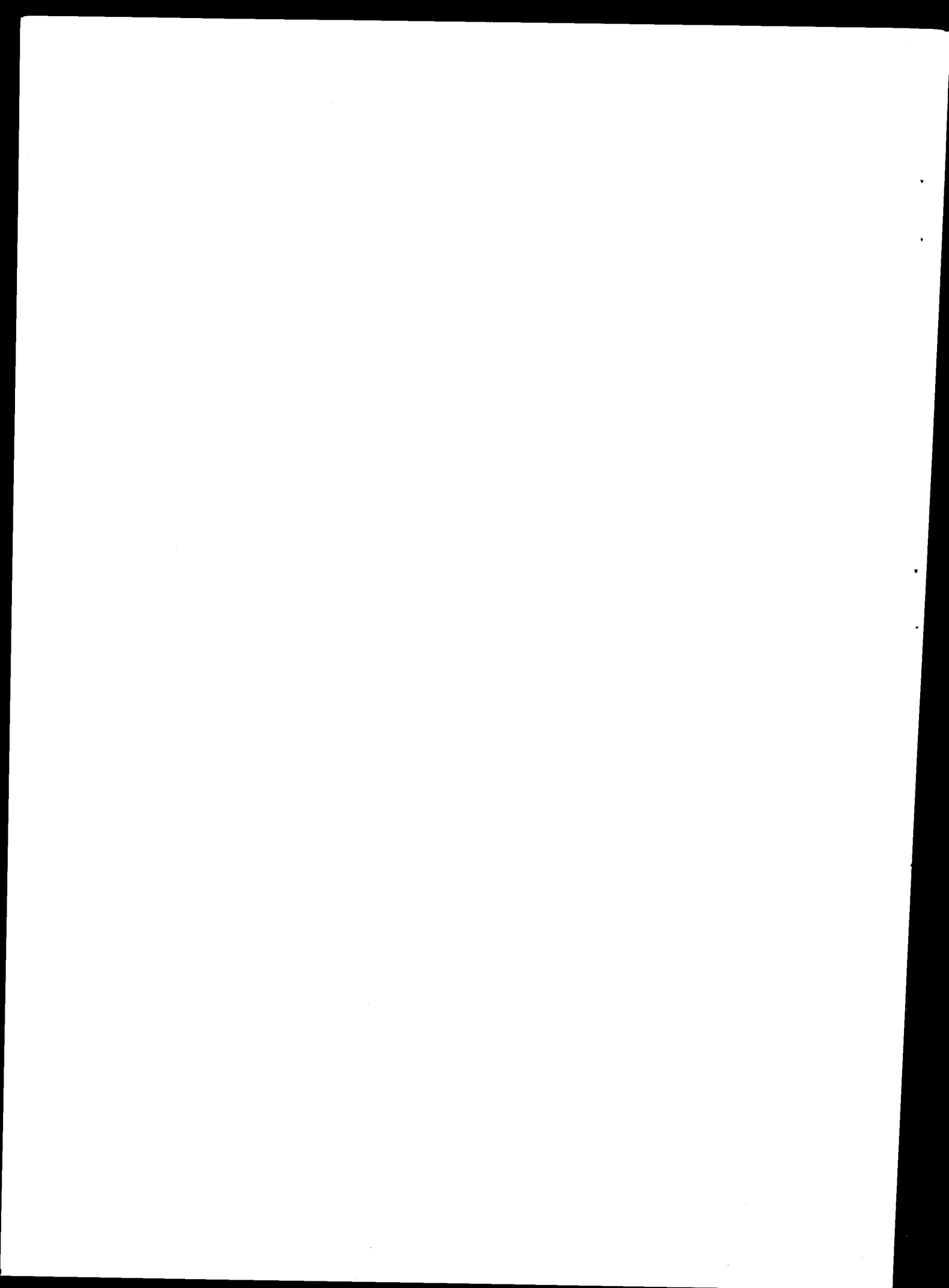
AGRESSOLOGIE



Publiée par H. LABORIT



Rédacteurs : J. CAHN, P. HUGUENARD, A. LARCAN, B. WEBER



Contribution à l'étude pharmacologique de la Padutine (*) (Kallikréine pancréatique)

par

II. LABORIT (**), F. LETERRIER, A. MASSART
et C. BARON

(avec la collaboration technique de G. WAGNER)

Un certain nombre de polypeptides de faible poids moléculaire sont formés dans l'organisme. Ces substances, qui comprennent entre autres la bradykinine, la kallidine, l'angiotensine, la substance P, ont une action importante sur les muscles lisses, mais leur rôle physiologique est obscur.

Au cours de ces récentes années, nos connaissances à leur sujet se sont considérablement accrues. ROCHA e SILVA, BERALDO et ROSENFELD en 1949 observaient que l'incubation de venin de serpent ou de trypsine avec la fraction pseudoglobulinique du sang provoque la naissance d'une substance stimulant puissamment les muscles lisses et abaissant la pression artérielle. ELLIOT et coll. (1960) précisaient la composition en aminoacides de la bradykinine. Puis BOISSONNAS et coll. en 1960 synthétisaient un nonapeptide présentant les propriétés de la bradykinine alors qu'en 1961 NICOLAIDES et coll. synthétisaient un décapeptide ayant des propriétés analogues. Il semble que l'on soit d'accord pour appeler le nonapeptide, bradykinine et le décapeptide, kallidine, ce dernier ne différant du premier que par l'addition d'une molécule de lysine terminale. On peut penser que la kallidine est un précurseur immédiat de la bradykinine.

Ces kinines sont libérées à partir d'un précurseur kallidinogène ou bradykinogène, qui est une alpha-2 globuline du plasma, sur lesquelles une substance, la kallikréine, exerce une activité enzymatique (WERLE, 1955). La kallikréine n'est pas sans certaines similitudes avec la plasmine, enzyme fibrinolytique capable d'hydrolyser certaines protéines telles que la fibrine, le fibrinogène, la caséine, etc. La kallikréine paraît exister dans le plasma sous la forme d'un précurseur kallikreinogène (SCHACHTER, 1960) qui serait activé par la simple dilution ou le contact avec des surfaces solides, du fait semble-t-il de la forte charge négative de ces dernières (MARGOLIS, 1963).

Mais la kallikréine paraît surtout provenir des sécrétions glandulaires et on la trouve en quantités importantes dans la salive, la sécrétion pancréatique et sudorale et les urines. Ses actions hypotensive, vasodilatatrice, excitante musculaire lisse sont intimement liées à la libération qu'elle provoque de bradykinine et de kallidine.

L'un de nous (A. MASSART) ayant eu l'occasion d'utiliser un extrait pancréatique désinsuliné, la Padutine, qui peut être considérée comme une kallikréine (sans doute relativement pure) dans le traitement des radionécroses, nous avons pensé qu'il pouvait être utile d'étudier la Padutine avec la méthodologie mise au point depuis plusieurs années dans notre laboratoire (LABORIT, 1961; LABORIT, 1962).

(*) Travail reçu le 4 octobre 1964.

(**) Laboratoire d'Eutonologie, Hôpital Boucicaut, Paris-15°.

Matériel et Méthode.

A) ETUDE DE L'ACTION SUR LES ORGANES ISOLÉS.

Les organes étudiés ont été le jéjunum de lapin, l'oreillette de lapin, le fragment d'artère pulmonaire, le fragment d'aorte. Nous avons utilisé la technique que nous avons fréquemment décrite, le fragment d'organe isolé étant maintenu dans un liquide de TYRODE pour l'intestin, de LOCKE pour les vaisseaux et l'oreillette isolés. Le liquide est oxygéné par bullage d'oxygène pur. Les mouvements des organes sont enregistrés par l'intermédiaire d'un levier sur un cylindre se déroulant à vitesse connue et constante. La contenance des cuves de survie est de 80 ml.

Après avoir constaté l'absence d'action de la Padutine en dehors des très fortes doses atteignant 150 u. sur les organes placés dans un milieu ne contenant pas de globulines plasmatiques, ce qui est normal puisque son action passe par l'intermédiaire de la bradykinine ou de la kallidine, nous avons ajouté ensuite au liquide de survie cinq ml de sang total ou de plasma du lapin. Cette addition, constituant pour le sang une dilution dont nous avons vu l'action activatrice sur le kallikreinogène, possède par elle-même une légère action stimulante sur le fragment d'intestin isolé. Nous laissons le temps à l'organe de s'équilibrer avant d'ajouter soit 15 à 30 unités de Padutine, soit les autres agents pharmacologiques que nous avons étudiés. Ceux-ci ont été :

- l'adrénaline à la dose de 50 γ pour 80 ml
- l'acétylcholine à la dose de 50 γ pour 80 ml
- la sérotonine à la dose de 50 à 100 γ pour 80 ml
- la digitaline à la dose de 25 à 50 γ pour 80 ml
- l'aminoisoéthylthiuronium (A.E.T.) : 5 mg pour 80 ml
- pyruvate à la dose de 50 mg pour 80 ml
- lactate à la dose de 20 à 50 mg pour 80 ml
- ClK à la dose de 50 mg pour 80 ml

B) SUR L'ANIMAL ENTIER.

Nous avons utilisé le lapin, après curarisation (Flaxedil); ventilation artificielle sous trachéotomie. La pression artérielle a été enregistrée avec sphigmo-manomètre de PALMER par intubation d'une artère fémorale. On a également surveillé l'E.E.G. (deux dérivations fronto occipitales) et l'E.C.G. (D₂).

Dans ces conditions, nous avons également avec la technique mise au point par deux d'entre nous dans ce laboratoire (LETERRIER et BARON, 1963)

praticqué la mesure des variations des débits rénaux et hépatiques sous l'action de la Padutine.

Chez le chien anesthésié au Nembutal nous n'avons étudié que l'activité cardiovasculaire de la drogue par enregistrement carotidien de la pression artérielle.

C) ACTION SUR LES CONSTANTES SANGUINES.

Nous avons, sur quelques animaux (lapin), étudié les variations plasmatiques sous l'action de la Padutine.

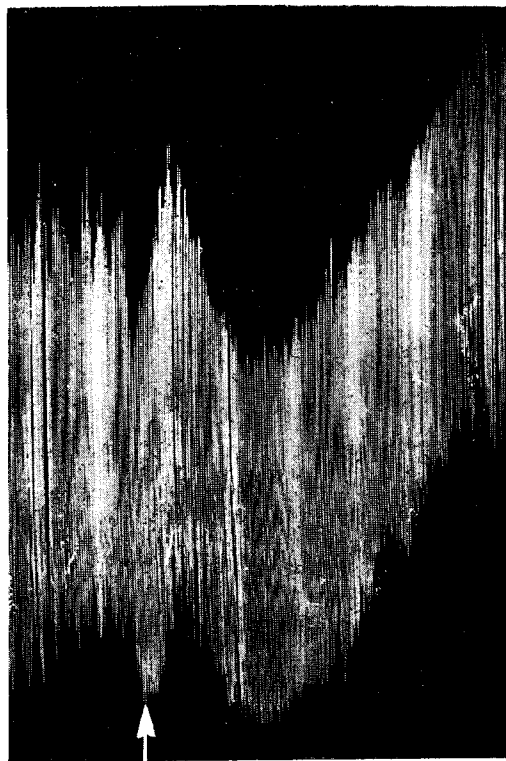
- du glucose dosé par la méthode enzymatique.
- du potassium et du sodium par photométrie de flamme.

Résultats.

A) SUR L'INTESTIN ISOLÉ.

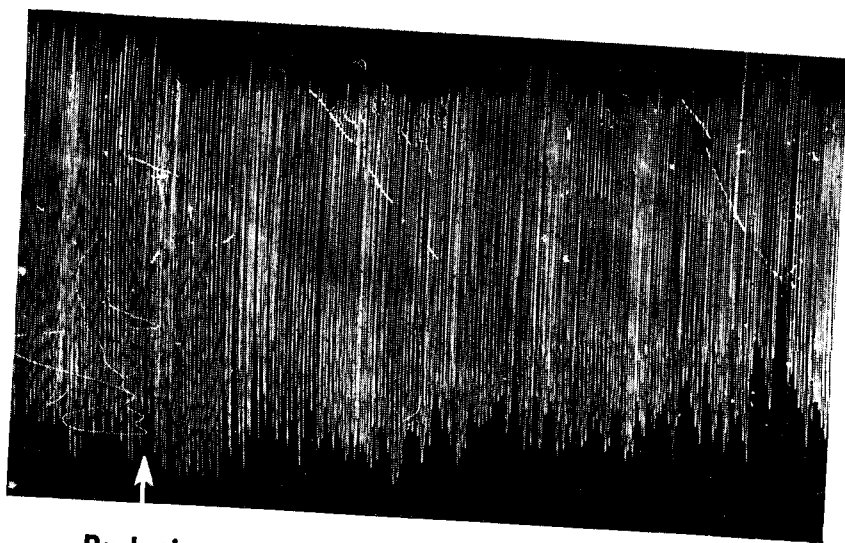
1° SANS ADDITION DE PLASMA OU DE SANG.

Comme nous venons de le signaler, il faut atteindre des doses aussi importantes que 150 unités



**Padutine
160 unités**

FIGURE 1 — Action de la Padutine à très forte dose sur l'intestin isolé de lapin.



**Padutine
40 unités**

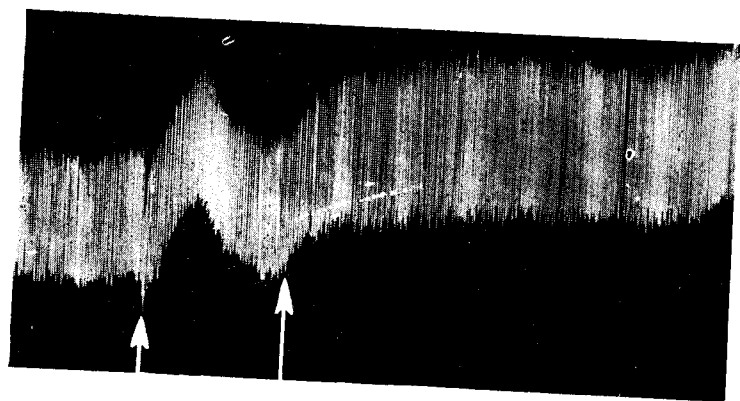
FIGURE 2. — Inaction de la Padutine sur l'intestin isolé de lapin

de Padutine ajoutées au bain de survie pour obtenir une augmentation légère de tonus précédée d'une courte période d'hypotonie (fig. 1). Avec 40 unités aucun effet n'est constaté (fig. 2).

**2° LIQUIDE DE TYRODE + PLASMA
— OU LIQUIDE DE TYRODE + SANG.**

L'action hypertonisante est constante avec le sang, variable avec le plasma. Elle apparaît pour une quantité minimale de neuf unités.

Comme nous l'avons signalé, l'adjonction de sang au liquide de TYRODE possède par elle-même une activité hypertonisante, que l'on peut mettre sur le compte de la libération de kallikreine provoquée par la dilution (fig. 3).



**sang 5ml Padutine
9 unités**

3° ACTION A L'EGARD D'AUTRES ACTIVITES PHARMACOLOGIQUES.

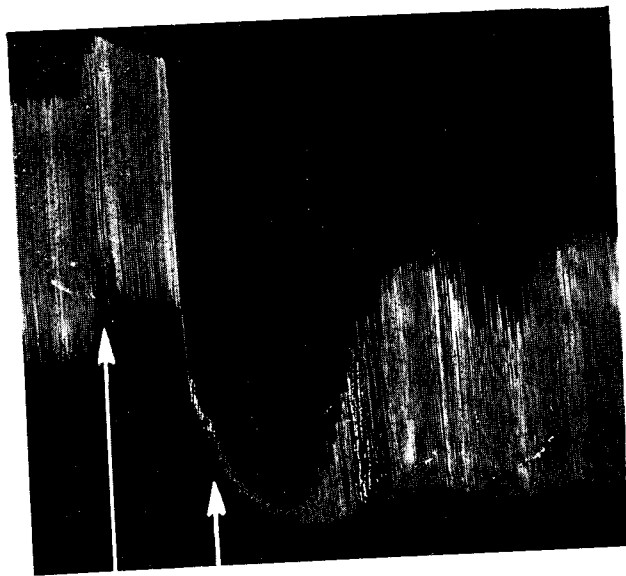
a) Adrénaline.

Sur une fibre inhibée par l'adrénaline (50 γ), la Padutine semble accélérer le retour du tonus et de l'amplitude contractile. Le résultat est cependant délicat à interpréter car, en présence de sang, l'action inhibitrice de l'adrénaline est fugace (fig. 4 A et B).

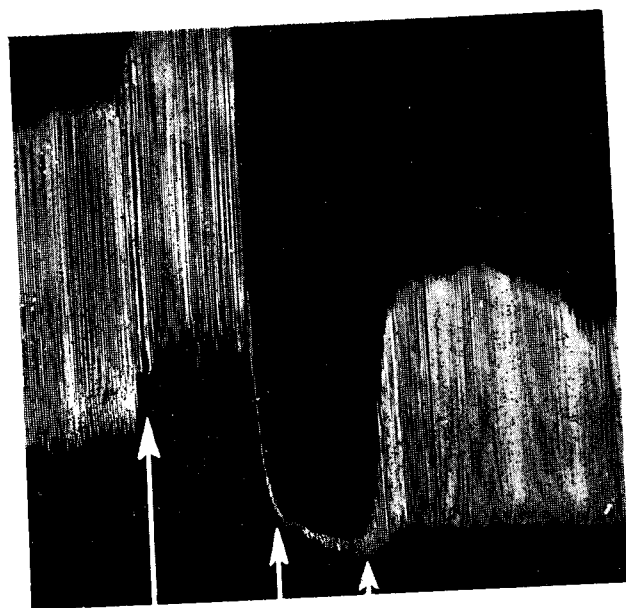
b) Acétylcholine.

La Padutine ne s'oppose pas à l'action hypertonisante de l'acétylcholine, et inversement (fig. 5), mais l'atropine, qui est un inhibiteur efficace de la première, demeure sans effet sur la seconde.

FIGURE 3. — Action de la Padutine à faible dose et en présence de sang sur l'intestin isolé de lapin.

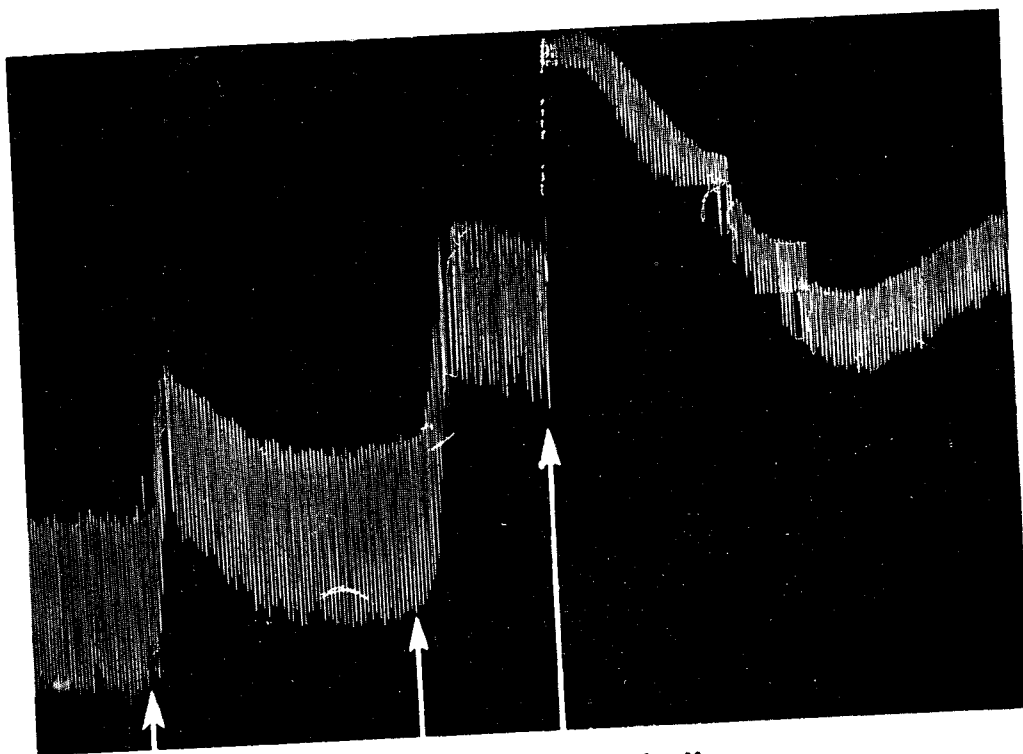


sang 5 ml adrénaline 50 δ



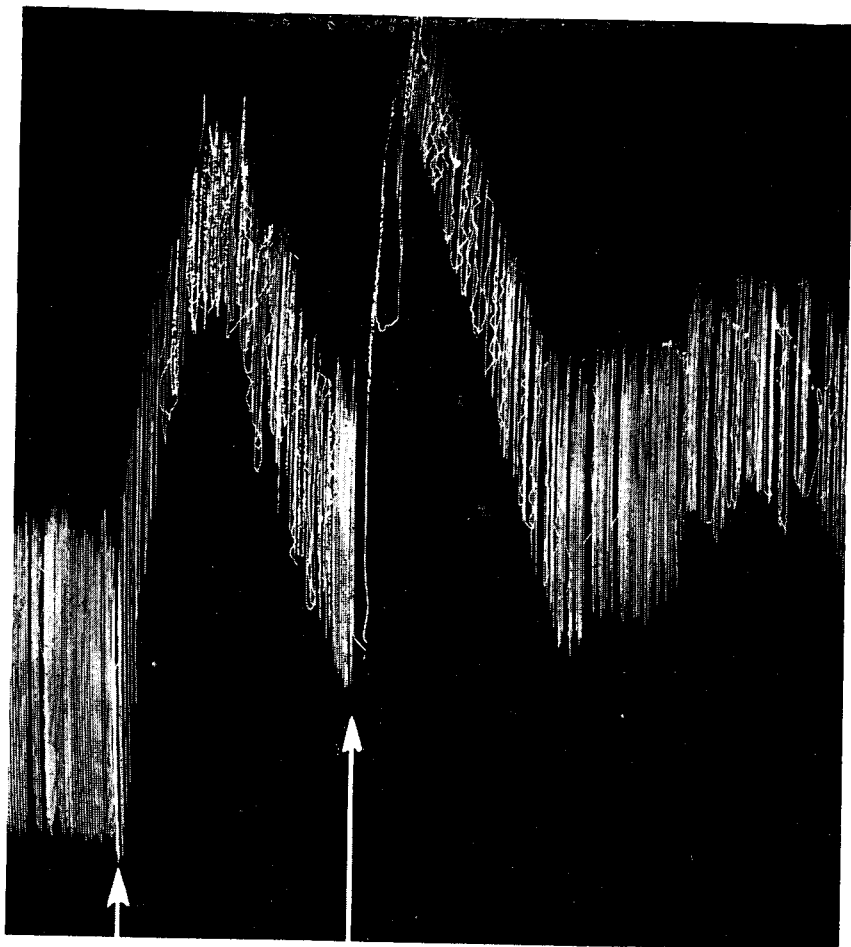
Sang 5ml adrénaline 50 δ Padutine 15 unités

FIGURE 4. — Action de l'adrénaline sur l'intestin isolé de lapin en présence de sang, sans (A) ou avec (B) Padutine.



sang 5 ml Padutine 15 unités acétylcholine 50 δ

FIGURE 5
Action de l'acétylcholine sur l'intestin isolé de lapin en présence de sang et de Padutine.



Padutine **sérotonine**
9 unités **50 γ**

FIGURE 6. — Comparaison de l'action, sur l'intestin isolé de lapin et en présence de sang, de Padutine et de sérotonine.

c) *Sérotonine.*

L'action des deux produits sur la contractilité intestinale est fort semblable (fig. 6).

d) *Amino-éthylisothiuronium (AET).*

La similitude d'action est manifeste (fig. 7).

e) *Digitaline, Ouabaïne.*

La digitaline conserve aussi son action hypertonisante (fig. 8).

f) *CIK.*

La Padutine ne s'oppose pas à l'hypertonie due au CIK (fig. 9 et 10). Elle la prolonge et s'oppose au retour progressif du tonus normal.

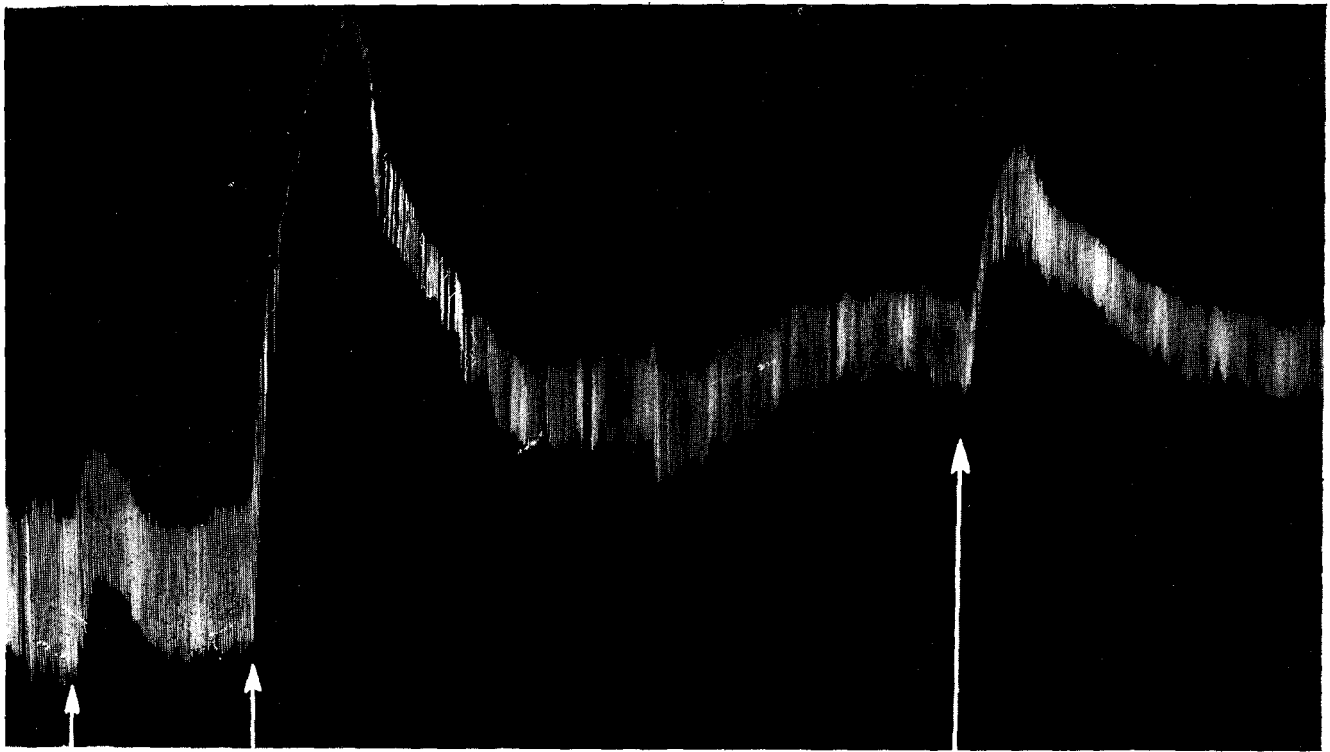
g) Notons enfin que ni l'héparine, ni le lactate (30 mg), ni le pyruvate (20 mg) ne changent l'action de la Padutine.

B) *SUR L'OREILLETTE ISOLÉE.*

En l'absence ou en présence de sang nous n'avons pas pu mettre en évidence sur l'atrium isolé du lapin une action nette de la Padutine sur l'amplitude ou le rythme de la contraction. De façon inconstante peut apparaître un ralentissement modéré du rythme avec légère diminution de l'amplitude.

C) *SUR LE SEGMENT D'AORTE ISOLÉ.*

Aucune action visible. Elle ne s'oppose pas à l'hypertonie adrénalinique (fig. 11). L'accroissement du tonus constaté par l'adjonction de sang au liquide de survie doit donc être mis sur le compte d'autres substances, probablement les catécholamines.

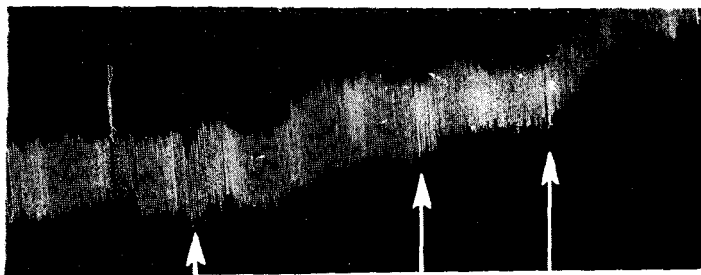


sang
5 ml

AET
5 mg

Padutine
15 unités

FIGURE 7. — Comparaison de l'action, sur l'intestin isolé de lapin et en présence de sang, de Padutine et d'AET.



sang
5 ml

Padutine
9 unités

digitaline

FIGURE 8

Action de la digitaline sur l'intestin isolé de lapin en présence de sang et de Padutine.

Par contre, on obtient une forte hypertonie sur le segment d'artère pulmonaire isolé, mais la majorité des agents pharmacologiques possèdent une telle action sur ce matériel.

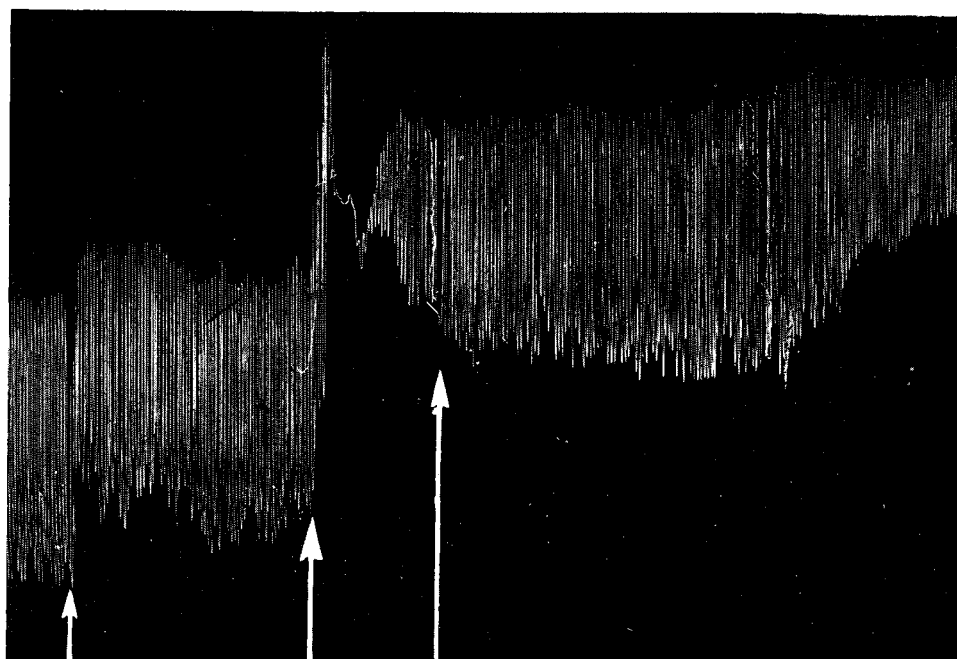
D) SUR L'ANIMAL ENTIER.

a) Action cardio-vasculaire.

La pression artérielle sous l'action d'une dose de 10 ou 20 unités de Padutine intraveineuse

FIGURE 9

Action de la Padutine sur
sur l'hypertonie provo-
quée par le CIK sur
l'intestin isolé de lapin
en présence de sang.



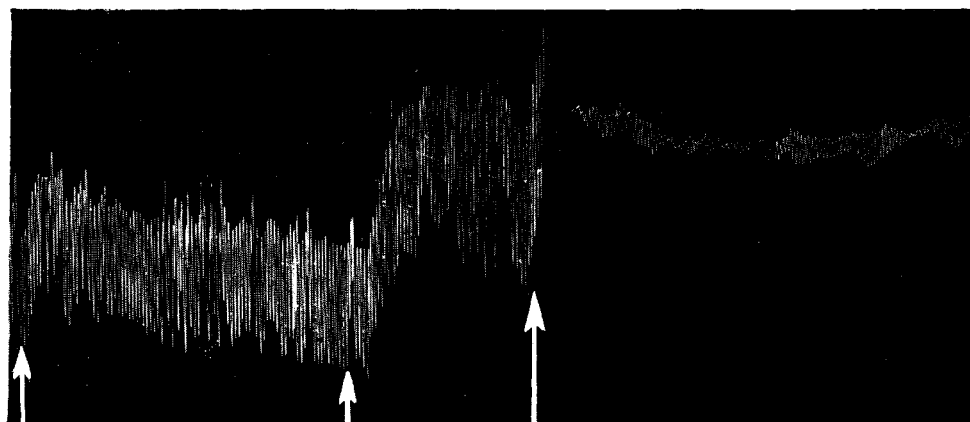
sang
5ml

CIK
50mg

Padutine
15unités

FIGURE 10

Action du CIK en pré-
sence de Padutine et de
sang sur l'intestin isolé
de lapin.



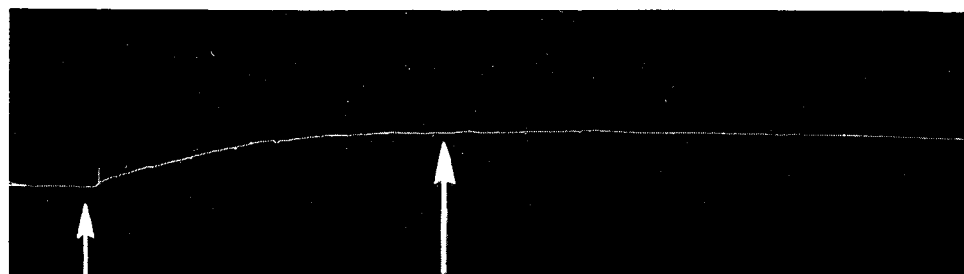
sang
5ml

Padutine
15unités

CIK
50mg

FIGURE 11

Action de la Padutine, en
présence de sang, sur
le fragment d'aorte iso-
lée du lapin.



sang
5ml

Padutine
25unités

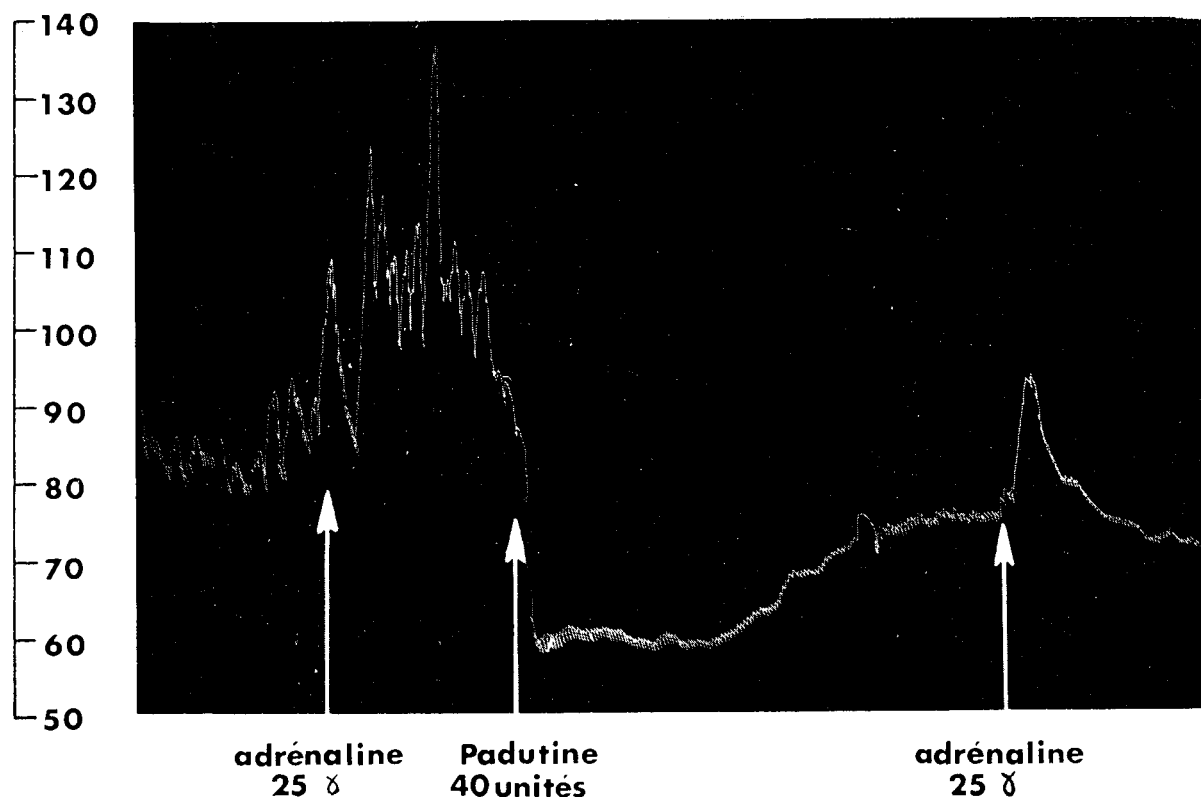


FIGURE 12. — Action de la Padutine sur l'hypertension adrénalinique chez le lapin.

accuse une chute brusque de 20 à 30 millimètres de Hg et durable. La Padutine ne s'oppose pas à l'hypertension adrénalinique (fig. 12), elle la réduit seulement.

Les enregistrements concomitants de l'électrocardiogramme et de l'électroencéphalogramme ne montrent aucune modification notable dans ces conditions.

b) *Mesure des débits veineux hépatique et rénal.*

Malgré la chute tensionnelle importante signalée précédemment, les débits demeurent élevés, ce qui porte à conclure à une vasodilatation splanchnique parallèle.

c) *Action sur les constantes sanguines.*

Variations non significatives de la glycémie, de la kaliémie et de la natrémie.

Discussion.

Un certain nombre de faits rapportés dans ce travail ne sont point originaux et ont été constatés antérieurement soit avec la bradykinine, soit avec des kallikréines de différentes origines par divers expérimentateurs (ROCHA e SILVA, 1960). Nous confirmons que la kallikréine pancréatique (Padu-

tine) n'agit qu'en libérant un facteur plasmatique puisqu'elle reste sans action, en dehors de très fortes doses, sur un organe baignant dans un liquide de survie dépourvu de plasma ou de sang.

C'est donc ce facteur plasmatique libéré qui agit sur la fibre intestinale isolée en provoquant une hypertonie sans diminution de l'amplitude contractile. En suivant le mode de raisonnement qui nous est coutumier (LABORIT, 1961-1962), nous dirons que ce facteur, qu'on a montré être la bradykinine ou la kallidine, provoque une inhibition de la voie des pentoses sans agir sur l'EMBDEN-MEYERHOF (du fait de l'absence de modifications de l'amplitude). Mais l'action inhibitrice sur la voie des pentoses est faible, car elle ne s'oppose que faiblement à l'action hypotonisante de l'adrénaline. Cependant, elle apparaît suffisante pour interdire la rentrée du potassium dans la fibre puisque celle-ci, placée dans un liquide enrichi en CLK conserve de façon stable l'hypertonie

que le déséquilibre du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ a engendré,

alors que normalement le retour au tonus antérieur s'effectue rapidement du fait pensons-nous de la

rentrée du potassium dans la cellule. Ce dernier fait, original, est complété par la constatation de la similitude d'action de la Padutine et de l'AET dont nous avons admis par ailleurs le rôle réducteur de NADP et en conséquence d'inhibition de la voie des pentoses (LABORIT et CORBEL, 1962). Une certaine similitude s'observe aussi avec la sérotonine pour laquelle nous avons également admis un mécanisme d'action où la réduction de NADP intervient (LETERRIER et LABORIT, 1964).

Nous serions donc conduits à considérer qu'à l'échelon cellulaire la Padutine, ou plus exactement la bradykinine qu'elle libère, sont des réducteurs de NADP, propriété à laquelle elles devraient leur activité pharmacologique.

Cependant, on peut opposer à cette notion que si la sérotonine agit par un mécanisme semblable, bradykinine et sérotonine ont cependant un comportement vasculaire différent. Mais on doit alors penser que la sérotonine a été montrée posséder une action activatrice sur la phosphorylase, comme les catécholamines, et on peut invoquer cette propriété pour interpréter, par une meilleure alimentation de l'EMBDEN-MEYERHOF et du KREBS sur des structures du type B (EMK +), la vasoconstriction qu'elle provoque. Dans ces conditions en effet, la bradykinine est puissamment vasodilatatrice. Or, nous avons également montré il y a quelques années, qu'un corps comme l'AET aux propriétés réductrices assez exclusives, était également vasodilatateur périphérique (LABORIT et coll., 1959). Cependant, malgré cela, l'AET sur l'animal entier se comporte, à l'inverse de la bradykinine, comme un hypertenseur (LABORIT et coll., 1959), fait que nous avons attribué à une augmentation du débit cardiaque effectivement constatée. Nous n'avons pas trouvé d'action tonocardiaque à la Padutine et vraisemblablement l'effet hypotenseur qui la caractérise est lié à son activité vasodilatatrice non compensée, car par ailleurs elle ne provoque pas de perturbation de la dynamique contractile de l'oreillette isolée ni du cœur sur l'animal entier, du moins de façon constante. Il faut d'ailleurs rappeler que les relations entre les kinines et les corps porteurs de groupes SH ne sont pas absolument neuves. ERDÖS (1961) pense que la bradykinine est détruite dans le plasma par l'action de la carboxypeptidase. Sur cette notion ROCHA e SILVA (1960) et ses collaborateurs ont étudié l'action des inhibiteurs de cette enzyme, tels que les agents porteurs d'un groupe sulfhydryle et des chélateurs, pour voir s'ils étaient capables de protéger la bradykinine incubée avec du plasma du rat et de potentialiser ainsi son action *in vivo* et *in vitro*. Les agents les plus actifs ont

été le BAL et la 8-hydroxyquinoléine. Mais la cystéine et l'acide thioglycolique l'ont été aussi, bien que moins puissamment. Cependant, nous ne pensons pas que l'AET puisse intervenir de la même façon. Nous ne constatons pas avec lui, sur l'intestin du lapin, une potentialisation de l'action de la Padutine, ni une prolongation de son action, mais une similitude de comportement pharmacologique; et l'AET sans adjonction de plasma ou de sang provoque l'hypertonie du fragment d'iléon. ROCHA e SILVA lui-même rappelle que bien d'autres enzymes dans le plasma, qui ne sont vraisemblablement pas de nature carboxypeptidasique, sont susceptibles d'inactiver la bradykinine. Si bien que jusqu'à plus ample information nous retiendrons, pour interpréter le mécanisme d'action de la Padutine, des propriétés réductrices à l'égard du NADP, notion qui nous paraît, dans le concept d'orientation des voies métaboliques, la plus apte à l'expliquer.

Dans ce cas en effet, on comprend qu'elle ne puisse avoir d'action sur une structure B (EMK +), comme l'aorte et les gros vaisseaux. Son activité vasodilatatrice doit vraisemblablement se localiser sur le système artériolaire ou capillaire. On comprend par contre qu'elle contracte l'artère pulmonaire, si celle-ci appartient comme nous le pensons au type C (équilibré) (résultats non encore publiés). On comprend qu'elle soit insensible à l'atropine puisque celle-ci paraît agir en s'opposant à l'inhibition de l'acétylcholine sur le système phosphorylasique (SUTHERLAND et RALL, 1960), qu'elle ne s'oppose pas à l'action de l'acétylcholine, mais qu'elle ne la potentialise pas non plus (LABORIT et coll., 1963; BRUE et coll., 1963).

Si la bradykinine se présente comme un agent réducteur du NADP elle devrait posséder, suivant les faits que nous avons fréquemment rappelés (LABORIT, 1964 a), une action excitante centrale. Or, cet effet paraît assez localisé aux centres parasympathiques (BUCKLEY et coll., 1963). On constate une bradycardie supprimée par l'atropine et la section des vagues. Notons qu'un résultat identique est également constaté avec l'A.E.T., de même que l'excitation de la ventilation si caractéristique de l'action de l'A.E.T. par voie veineuse. On doit ajouter que des doses de bradykinine qui sont insuffisantes en injection intraveineuse pour altérer la pression sanguine, lorsqu'elles sont injectées par voie intra-carotidienne provoquent encore une hypotension et une excitation ventilatoire, même après destruction de l'innervation des sinus carotidiens (ROCHA e SILVA et coll., 1960).

Ce rapprochement entre l'action pharmacologique de la Padutine et de l'A.E.T. peut encore

se poursuivre sur le plan physio-pathologique. Nous avons signalé que nous nous étions intéressés à la Padutine parce que l'un de nous (MASSART) avait pu constater de bons résultats après injection de la drogue dans des plaies chroniques après radionécroses. Or l'un de nous, avec ORSETTI et coll., dès 1960, a constaté une action favorable de l'A.E.T. sur la cicatrisation des plaies expérimentales. Plus récemment, sur ces indications, LEPETIT et coll. (1963) ont utilisé l'A.E.T. avec d'excellents résultats, parfois spectaculaires, tant dans la récupération de phénomènes déficitaires centraux (moteurs, sensitifs, du langage) que dans l'accélération de phénomènes de cicatrisation lors d'importants troubles trophiques (escharres, maux perforants plantaires).

La question du mécanisme de cette action thérapeutique mérite à notre avis d'être posée. Nous avons récemment développé certaines idées personnelles concernant la physiologie et la physio-pathologie du tissu conjonctif (LABORIT, 1964 b). L'un des éléments fondamentaux en est que dans la voie de l'acide uronique dans laquelle prend naissance l'acide glycuronique nécessaire à la synthèse des mucopolysaccharides, on peut distinguer deux tronçons. L'un va de l'UDPG à l'acide glycuronique, l'autre de ce dernier au xylulose et à la voie des pentoses. Si cette deuxième partie de la voie fonctionne normalement, l'acide glycuronique n'est pas utilisé à des synthèses, mais métabolisé. Or, cette deuxième partie de la voie de l'acide uronique exige pour son fonctionnement 2 NADPH₂ (forme réduite) et 2 NAD (forme oxydée) qui à la fin de son fonctionnement se trouveront respectivement oxydés (2 NADP) et réduits (2 NADH₂). Tout cela revient à dire selon nous que la réduction de NADP permet à l'acide glycuronique d'être métabolisé alors que son oxydation le laisse libre pour la synthèse des mucopolysaccharides. Dans la même hypothèse, au cas où la dépolymérisation post-agressive de la substance fondamentale fournit, à la deuxième partie de la voie, de l'acide glycuronique à métaboliser, celui résultant du fonctionnement de la première partie servira à de nouvelles synthèses de mucopolysaccharides acides (AMPS) et le turnover des mucopolysaccharides sera accéléré.

Nous avons poursuivi l'exploitation théorique de cette hypothèse dans deux directions :

1. En montrant que les agents chimiques et hormonaux connus pour agir sur le métabolisme de la substance fondamentale, pouvaient être considérés comme y parvenant par l'intermédiaire d'une réduction ou d'une oxydation du NADP. C'est ainsi que les agents « antiphlogistiques »

limitant la sécrétion fibroblastique des AMPS paraissent être des réducteurs du NADP, tels l'acide ascorbique, les glucocorticoïdes (corticoïdes généralement les plus réduits). Les agents « pro-phlogistiques » augmentant la sécrétion des AMPS, paraissent être au contraire des oxydants du NADP, tels que les œstrogènes jouant un rôle de transhydrogénases entre NADPH₂ et NAD (TALALAY et WILLIAM-ASHMAN, 1958) et les minéralo-corticoïdes (corticoïdes les plus oxydés).

2. En cherchant en dehors des voies de synthèses habituelles des agents capables d'influencer le métabolisme du conjonctif. Nous avons ainsi été conduits à la synthèse de quelques molécules originales dont nous reparlerons ailleurs et dont l'une en particulier s'est avérée s'opposer à l'action de la Padutine sur l'iléon isolé du lapin. Or, les substances antagonistes de la bradykinine sont peu nombreuses et limitées aux salicylates et à la phénylbutazone.

Dans cette conception, des corps comme la Padutine, ou plus directement la bradykinine, de même que l'A.E.T., devraient posséder une activité « cortisone like » et des propriétés anti-inflammatoires. Cette conclusion paraît à première vue s'opposer à ce que l'on sait de l'activité des deux premières sur le conjonctif, car sans les provoquer elles paraissent bien faciliter les réactions œdémateuses (ANTOPOL et CHRYSSANTHON, 1963). De même, les antagonistes spécifiques de la bradykinine sur le poumon du cobaye sont les antipyrétiques et les substances anti-inflammatoires comme les salicylates. Mais dans la réaction inflammatoire il est nécessaire d'envisager une succession complexe de nombreux phénomènes (ANTOPOL et CHRYSSANTHON, 1963). Les phénomènes vasomoteurs en font partie, mais peuvent sans doute ne pas être dans tous les cas liés à des phénomènes métaboliques aboutissant à des perturbations phlogogènes de la substance fondamentale. En d'autres termes, l'activité des drogues sur la sécrétion des AMPS et leurs propriétés vaso-motrices peuvent sans doute présenter de multiples aspects. On le constate déjà pour des substances comme l'adrénaline, l'histamine, la sérotonine.

Si cette vue est valable, les propriétés réductrices de la Padutine et de l'A.E.T. peuvent avoir un rôle à jouer dans les processus de cicatrisation aussi important que leur action vaso-motrice. Il n'est d'ailleurs pas, à notre connaissance, de travail expérimental ou clinique montrant une action favorable sur la cicatrisation, obtenue avec une substance agissant par la vaso-dilatation qu'elle entraîne et pourtant les drogues vasodilatatrices

sont nombreuses. Il nous paraît donc logique de penser qu'un phénomène métabolique intervenant directement sur le tissu conjonctif a plus de chance d'être à l'origine de l'activité cicatrisante de la Padutine et de l'A.E.T.

Or, suivant le schéma que nous avons tracé, celles-ci devraient accélérer le *turnover* des AMPS en favorisant le catabolisme des produits de dépolymérisation de la substance fondamentale résultant de l'agression et la sécrétion de nouveaux AMPS par le fibroblaste.

Mais, bien que nous ne puissions développer ici cette notion, de nombreux faits nous poussent à considérer la cicatrisation comme un phénomène dynamique oscillant, entrant dans le cadre de ce que nous avons appelé en 1952 la ROPA (Réaction oscillante post-agressive). Dans la première phase adrénocorticoïdique de celle-ci, le *turnover* rapide des AMPS sera favorable au nettoyage du foyer d'attrition pendant les 48 premières heures. La seconde phase devra au contraire favoriser sans doute la formation de matériaux neufs, la phagocytoses (qui fait appel dans le leucocyte à l'exaltation du fonctionnement de la voie des pentoses), la transudation plasmatique, la synthèse des AMPS et du collagène soluble. Les agents oxydants des NADP favoriseront cette réaction qui s'accom-

pagnera d'œdème. Les vasoconstricteurs biologiques, et les glucocorticoïdes, risquent au contraire de la perturber. Padutine et A.E.T. à cette période, bien que possédant une action vasodilatatrice, paraissent devoir être inutiles. Mais il est probable que leur rôle interviendra préférentiellement si cette phase se prolonge, gênant la phase de cicatrisation définitive et l'établissement du tissu de sclérose. On peut imaginer en effet que la seconde phase résulte en partie de l'oxydation par les tissus agressés des glucocorticoïdes sécrétés primitivement. L'activité minéralocorticoïdique deviendra à ce moment prédominante, et si le pouvoir réducteur général de l'organisme est insuffisant (avitaminose C en particulier), ces minéralocorticoïdes seront difficilement conjugués par le foie, qui ne peut conjuguer que les corticoïdes complètement réduits. D'où l'importance à notre avis de la teneur en NADP.H₂ des tissus et du foie au cours des processus de cicatrisation, et la difficulté à cicatriser des diabétiques et des hépatiques. On conçoit qu'à cette période les agents réducteurs seront vraisemblablement utiles (acide ascorbique) de même que ceux favorisant la réduction du NADP en activant la voie des pentoses (insuline + glucose). L'indication de la Padutine et de l'A.E.T. se situe probablement à cette période.

(Travail du C.E.P.B.E.P.E., Laboratoire d'Eutonologie, Hôpital Boucicaut, Paris,
et de l'Euratom, Bruxelles)

BIBLIOGRAPHIE

- ANTOPOL W. and CHRYSANTHON C. (1963). *Possible significance of bradykinin in the Schwartzman and other phenomena.*
Ann. N.Y. Acad. Sci., **104**, 1 : 346-367.
- BOISSONNAS R.A., ST.GUTTMANN et JACQUENOUD P.A. (1960). *Synthèse de la L-arginyl-L-propyl-L-propyl-glycyl-L-phénylalanyl-L-seryl-L-propyl-L-phénylalanyl-L-arginine, un nonapeptide présentant les propriétés de la bradykinine.*
Helv. Chim. Acta, **43** : 1349-1358.
- BRUE F., LETERRIER F. et LABORIT H. (1963). *Mécanisme d'action de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur les tissus myocardiques et sur l'intestin. (Etude expérimentale).*
Agressologie, **4**, 2 : 129-139.
- BUCKLEY J.P., BICKERTON R.K., HALLIDAY R.P. and HITOSHI KATO (1963). *Central effects of peptides on the cardiovascular system.*
Ann. N.Y. Acad. Sci., **104**, 1 : 299-311.
- ELLIOTT D.F., LEWIS G.P. and HORTON E.W. (1960). *The structure of bradykinin, a plasma kinin from ox blood.*
Biochem. Biophys. Res. Commun., **3** : 87-91.
- ERDÖS E.G. (1961).
in Symposium on bradykinin and vasodilating propeptides. First Intern. Pharmacol. Meeting (Stockholm) Pergamon Press, London, New-York, Frankfurt. Gauthier-Villars (Paris).
- LABORIT H. (1961). *Mécanismes d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agents pharmacologiques.*
Agressologie, **2**, 5 : 439-460.
- LABORIT H. (1962). *Structures métaboliques. Activités fonctionnelles et pharmacologie.*
Agressologie, **3**, 3 : 407-420.
- LABORIT H. (1964 a). *Structures métaboliques et fonction nerveuse.*
Agressologie, **5**, 2 : 99-149.
- LABORIT H. (1964 b). *Régulation métabolique et tissu conjonctif.*
Agressologie, **5**, 5 : 425-447.
- LABORIT H., BROUSSOLLE B., JOUANY J.M., NIAUSSAT P., REYNIER M. et WEBER B. (1959). *Etude pharmacologique du Bromhydrate de 2-aminoéthylisothiuronium (A.E.T.).*
Thérapie, **14** : 1116-1135.
- LABORIT H., BRUE F. et LETERRIER F. (1963). *Essai d'interprétation du mécanisme de l'action de l'acétylcholine et des échanges ioniques transmembranaires au cours de la contraction musculaire.*
Agressologie, **4**, 2 : 113-127.
- LABORIT H. et CORBEL M. (1962). *Action du bromhydrate de 2-amino-éthylisothiuronium (AET) et de l'hydroquinone sur l'augmentation de la consommation d'oxygène du rat provoquée par le Dinitrophénol (DNP).*
Agressologie, **2**, 6 : 671-674.
- LEPETIT J.M., VALLAT J.N., BOUTET P. et DANY A. (1963). *Essai de l'A.E.T. en thérapeutique neurologique.*
Agressologie, **4**, 3 : 277-284.
- LETERRIER F. et BARON C. (1963). *Une technique de mesure du débit sanguin veineux sus-hépatique et rénal chez le lapin.*
Agressologie, **4**, 2 : 165-172.
- LETERRIER F. et LABORIT H. (1964). *Essai d'interprétation du mécanisme d'action métabolique de la Sérotonine.*
Agressologie, **5**, 2 : 153-161.
- MARGOLIS J. (1963). *The interrelationship of coagulation of plasma and release of peptides.*
Ann. N.Y. Acad. Sci., **104**, 1 : 133-145.
- NICOLAIDES E.D., DE WALD H.A. and MCCARTHY D.A. (1961). *The synthesis of a biologically active decapeptide having the structure proposed for kallidin. II.*
Biochem. Biophys. Res. Commun., **6** : 210-212.
- ORSETTI A., BROUSSOLLE B., REYNIER M. et LABORIT H. (1960). *Action du bromhydrate de 2-aminoéthylisothiuronium (AET) sur la cicatrisation des plaies expérimentales.*
C.R. Soc. Biol., **154**, 11 : 2042-2045.
- ROCHA e SILVA (1960). *The physiological significance of bradykinine.*
Ann. N.Y. Acad. Sci., **104**, 1 : 190-211.
- ROCHA e SILVA M., BERBALDO W.T. and ROSENFELD G. (1949). *Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venom and by trypsin.*
Amer. J. Physiol., **156** : 261-273.
- ROCHA e SILVA M., CORRADO A.P. and RAMOS A.O. (1960). *Potentiation of duration of the vasodilator effect of bradykinin by sympatholytic drugs and by reserpine.*
J. Pharmacol. Exp. Ther., **128** : 217.
- SCHACHTER M. (1960). *Some properties of Kallidin, bradykinin and wasp-venom Kinin in Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels.*
1 vol. (M. SCHACHTER ed.). Pergamon Press, London.
- SUTHERLAND E.W. and RALL T.W. (1960). *The relation of adenosine 3' 5' phosphate to the action of catecholamines.*
in "Adrenergic Mechanisms", pp. 295-304.
Ciba Foundation Symposium. 1 vol., J. and A. Churchill, London.
- TALALAY P. and WILLIAM-ASHMAN H.G. (1958). *Activation of hydrogen transfer between pyridine nucleotides by steroïdes hormones.*
Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., **44**, 15.
- WERLE E. (1955). *The chemistry and pharmacology of kallikrein and kallidin.*
in "Polypeptides which stimulate plain muscle" (pp. 20-27).
1 vol. (J.H. GADDUM ed.). Livingstone, Edinburg.

RESUMES

Les auteurs présentent une étude pharmacologique de la Padutine (kallikreine pancréatique) conduite suivant leur méthodologie habituelle. Ils mettent en évidence certains faits qui rapprochent l'action de la bradykinine de celle de l'amino-éthylisothiuronium (A.E.T.). Ils sont amenés à attribuer à la Padutine, et en conséquence à la bradykinine (ou à la kallidine), une action réductrice sur NADP, qui permet d'interpréter, à leur avis, leur activité pharmacologique, comme ils tentent de le montrer dans la discussion.

Ils discutent ensuite du mécanisme par lequel la Padutine et l'A.E.T. interviennent favorablement dans les processus de cicatrisation et font appel pour cela à l'hypothèse émise récemment par LABORIT concernant la régulation des processus métaboliques au sein du fibroblaste.

The authors present a pharmacological study of Padutine (pancreatic kallikrein) following their usual method. They bring out certain observations which show some similarities between the action of bradykinine and amino-ethylisothiuronium (A.E.T.). They are led to the conclusion that: Padutine, and consequently bradykinine (or Kallidine) reduce NADP, and in their opinion, this permits to understand their pharmacological activity, as explained in the discussion.

Finally, they discuss the mechanism through which Padutine and A.E.T. assure the favorable action in the healing processes, and to that effect, they use Laborit's recent hypothesis concerning the regulation of metabolic processes within the fibroblast.

Die Autoren präsentieren eine pharmakologische Untersuchung des Padutins (Pankreatisches Kallikrein) die nach ihrer üblichen Methode durchgeführt wird. Sie machen einige Tatsachen offensichtlich, die die Wirkung des Bradykinins annähert an die des 1-amino-Aethylisothiuronium (A.E.T.). Sie sind geneigt, dem Padutin und konsequenterweise dem Bradykinin eine reduzierende Wirkung auf NADP zuzuordnen, was nach ihrer Meinung deren pharmakologische Aktivität interpretieren könnte, wie sie es in der Diskussion im einzelnen ausführen.

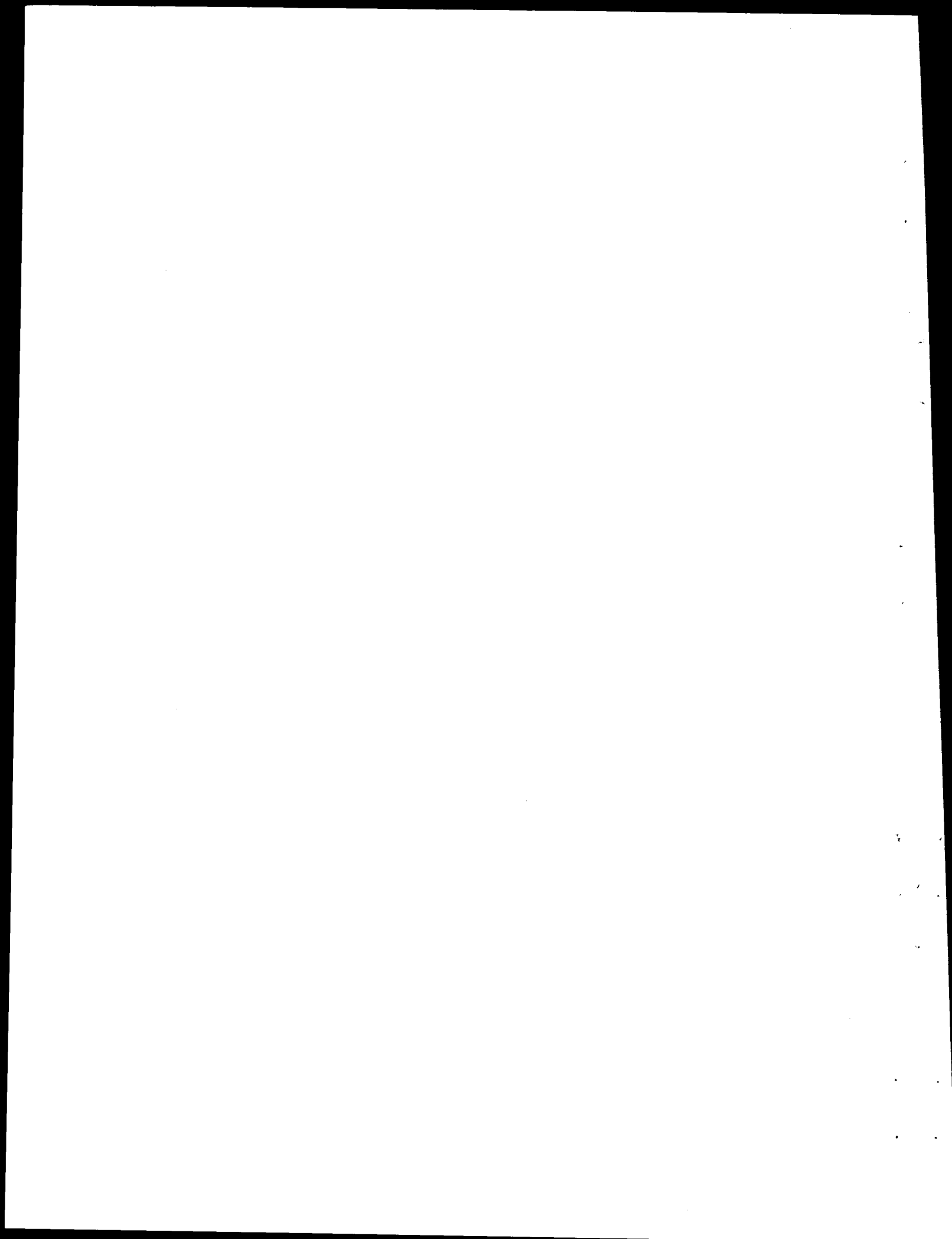
Sie diskutieren weiter über den Mechanismus mit dem das Padutin und das A.E.T. vorteilhaft in den Prozess der Vernarbung eingreift und erinnern deswegen an die kürzlich von Laborit aufgestellte Hypothese, die die Regulation metabolischer Prozesse auf der Ebene der Fibroblasten betrifft.

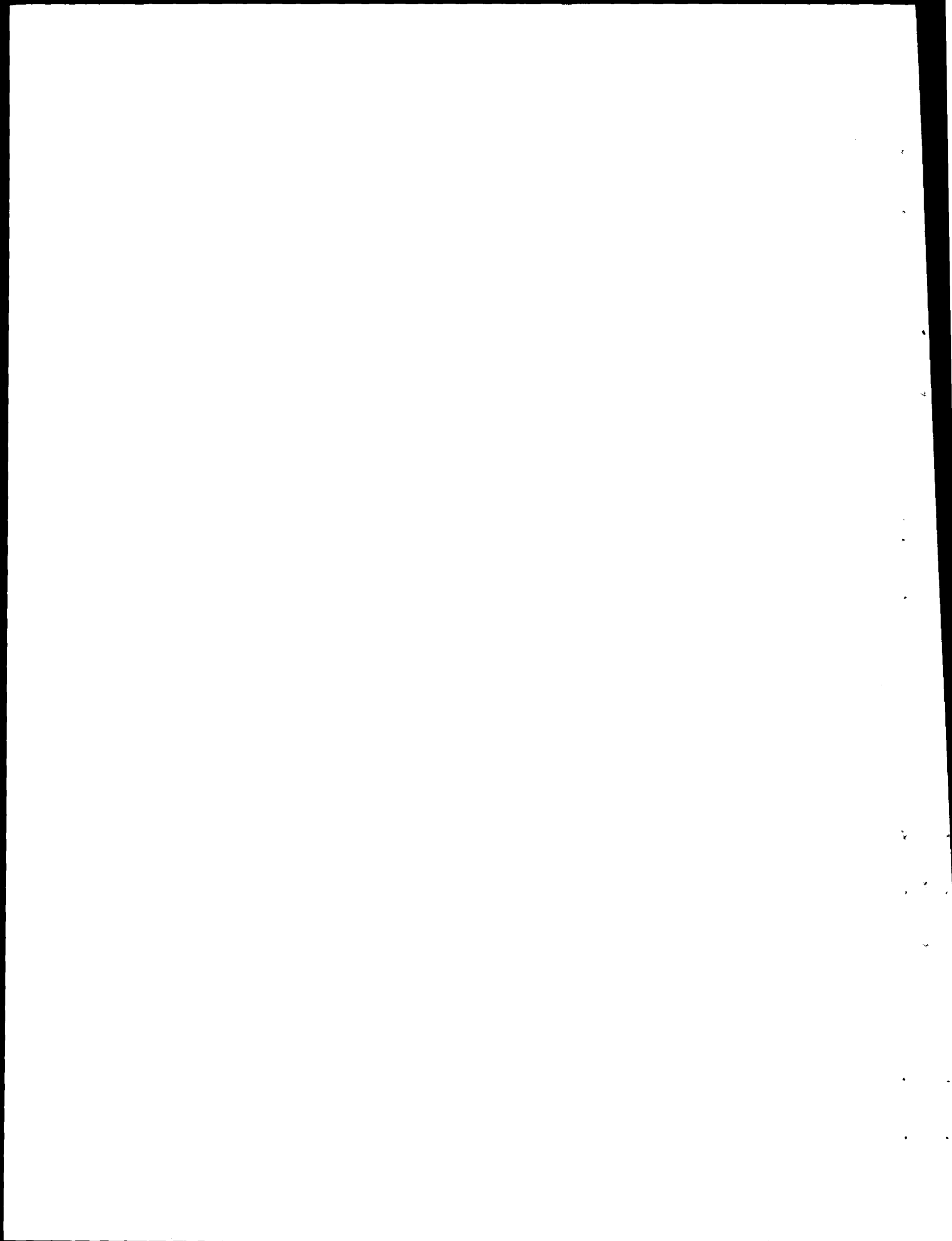
Los autores presentan un estudio farmacológico de la Padutina (Kallikreina pancreática) conducida según su metodología habitual. Ponen en evidencia ciertos hechos que acercan el acción de la bradikinina a la del amino-etil-isothiouronium (A.E.T.). Esto les conducen a atribuir á la Padutina y en consecuencia á la bradikinina (o á la kalidina) una acción reductora sobre NADP, que permite de interpretar según ellos, su actividad farmacológica, como intentan mostrarlo en la discusión.

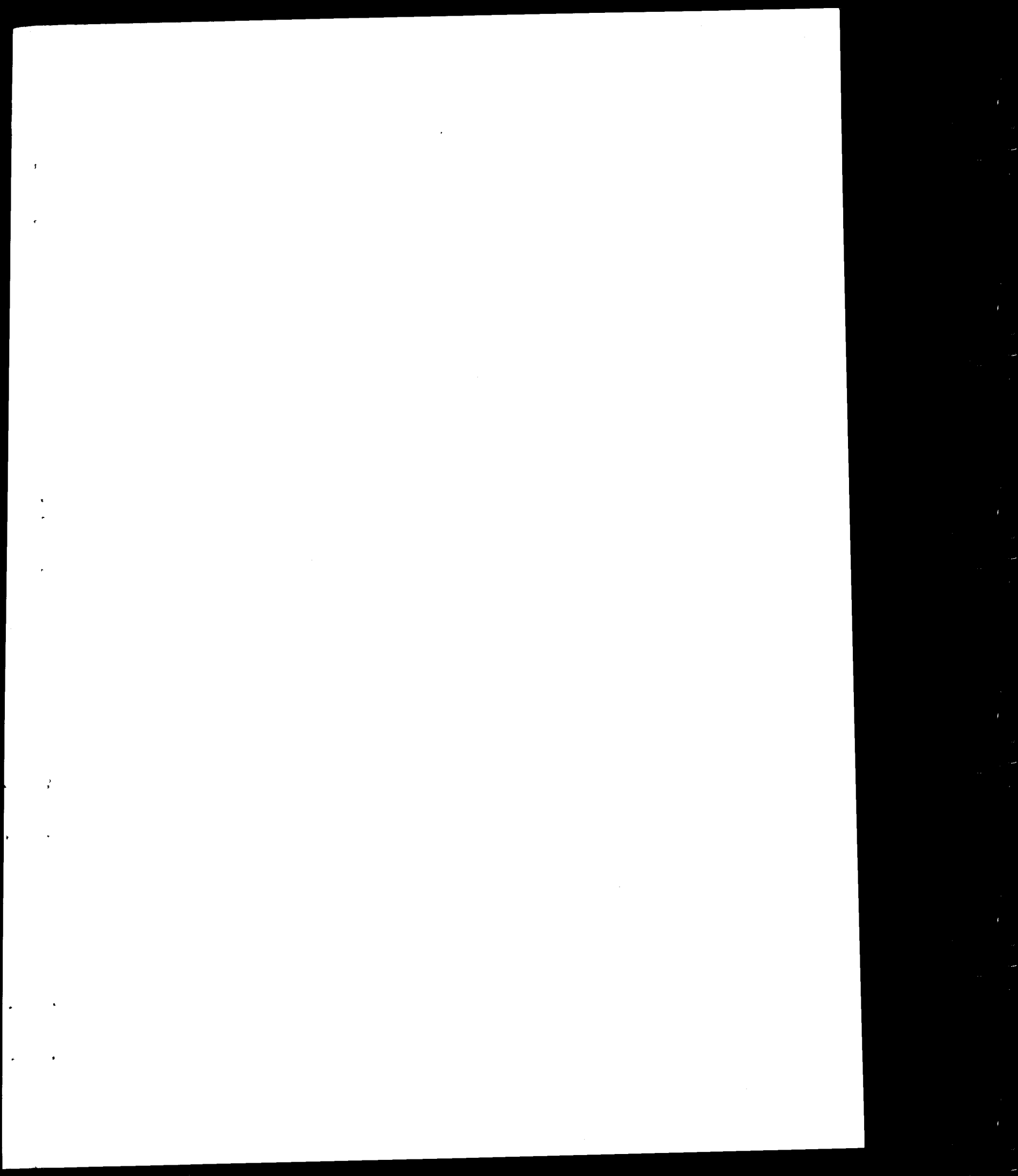
Discuten luego del mecanismo por el cual la Padutina y el A.E.T. intervienen favorablemente en proceso, de cicatrización y llegan por esto a la hipótesis recientemente emitida por LABORIT en cuanto a la regulación de los procesos metabólicos al interior del fibroblaste.

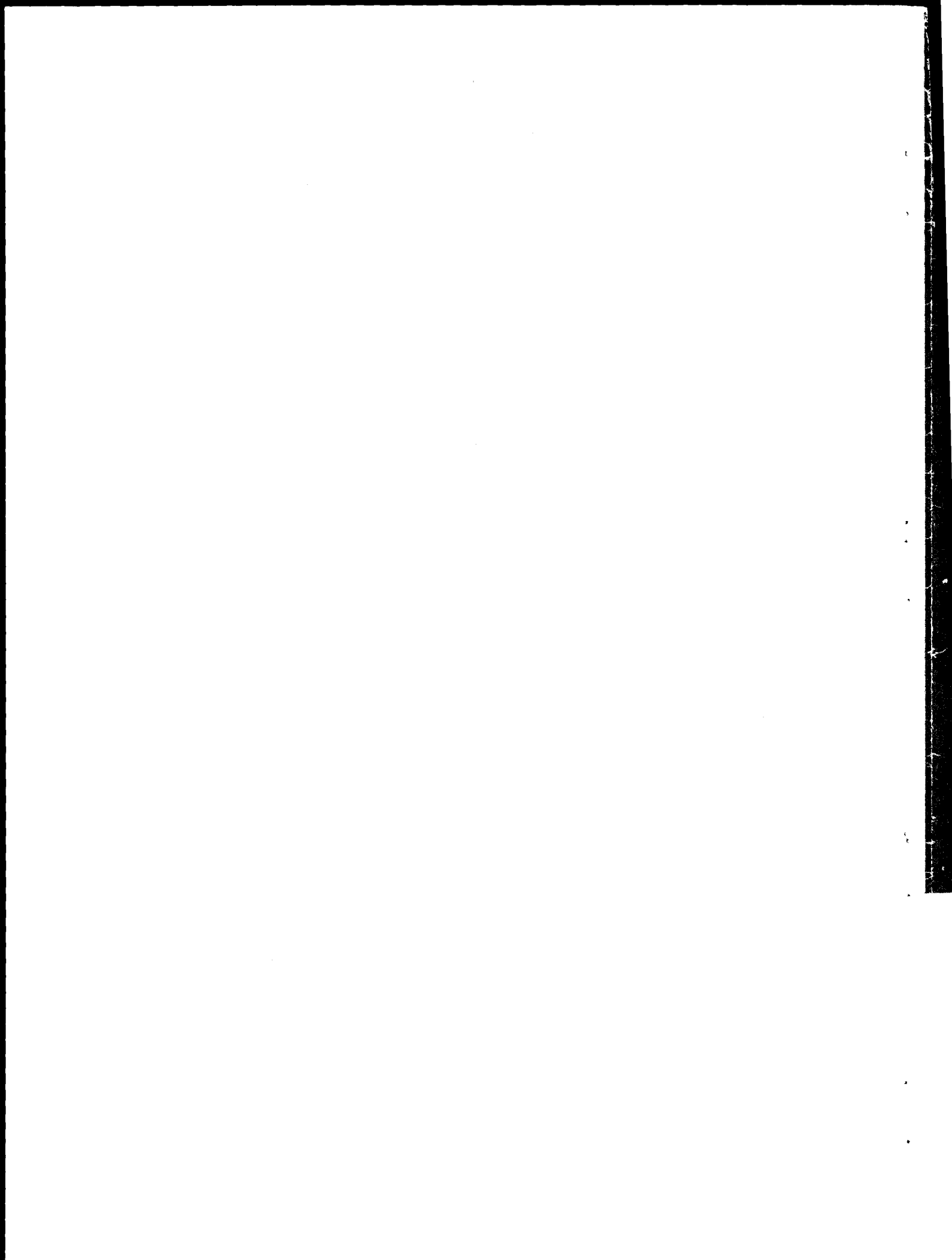
Авторы представляют результаты фармакологических исследований над действием падутина /Калликреин поджелудочной железы/. Исследования проводились пользуясь обычно употребляемой авторами техникой. Они указывают на некоторые факты, свидетельствующие о сходном действии брадикинина и аминокэтилсотиурония /А.Е.Т./ Авторы считают, что падушин, а вследствие брадикинин /или каллидин/ способны восстанавливать NADP и в этом состоит их фармакологическое действие. Этот вопрос авторы обсуждают в дискуссии.

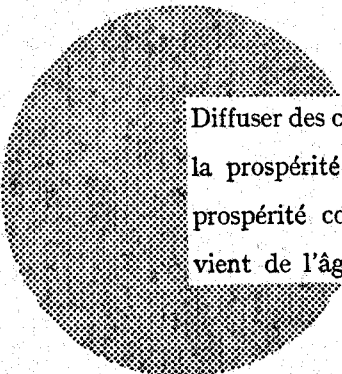
Одновременно авторы разъясняют механизм благодаря которому падушин и А.Е.Т. имеют положительное действие в процессе рубцевания и указывают на гипотезу выдвинутую в последнее время Лабори, касающуюся регуляции метаболических процессов на уровне фибробласта.











Diffuser des connaissances c'est distribuer de la prospérité — j'entends la prospérité collective et non la richesse individuelle — et cette prospérité contribue largement à la disparition du mal qui nous vient de l'âge des ténèbres.

Alfred Nobel

