

# Effets physiologiques de différents types de stress chez le chien avant et après blocage $\beta$ -adrénergique par le carazolol

A. GABRIEL\*\*, T. ART\* et LEKEUX\*

\* Service de Physiologie

\*\* Service de Nutrition Animale

Rue des Vétérinaires, 45 - 1070 Bruxelles

## RESUME

Dans la première partie de ce travail, une revue de la littérature a été réalisée au sujet de l'impact du stress chez les animaux domestiques et l'intérêt de la prévention de certains de ses effets néfastes.

Le but de la seconde partie de ce travail a été de déterminer les impacts cardio-vasculaires et métaboliques d'un stress physiologique et d'un stress pharmacologique et les modifications apportées à ces mêmes stress suite à l'administration préventive de carazolol.

Cinq chiens beagle en bonne santé ont été utilisés pour cette étude. Un stress pharmacologique a été créé par injection intra-veineuse de tartrate d'épinéphrine à la dose d'un microgramme par kilo. Le blocage  $\beta$ -adrénergique a été réalisé par injection intra-veineuse de carazolol à la dose de 10 microgrammes par kilo. Les modifications induites par cette injection ont été estimées par mesure de la fréquence cardiaque, de l'hématocrite, de la glycémie et des gaz sanguins. Quinze minutes après administration, l'injection a été répétée et les mêmes paramètres mesurés.

Un exercice standardisé sur tapis roulant a été réalisé dans le but de reproduire un stress physiologique. Les

adaptations à l'effort et les effets du blocage  $\beta$ -adénergique ont été estimées par mesure de la fréquence cardiaque avant, pendant et après l'effort. Dans les deux types de stress, des injections de placebo ont également été réalisées pour contrôler si les observations faites au cours des expériences n'étaient pas artificielles.

L'injection de tartrate d'épinéphrine a induit des modifications significatives de la fréquence cardiaque, de l'hématocrite et de la glycémie. L'administration de  $\beta$ -bloquant a significativement réduit l'ampleur de ces modifications. Les mêmes observations ont été faites concernant l'adaptation à l'effort. Il a été conclu que le carazolol administré à des chiens sains prévient les effets cardio-vasculaires et métaboliques induits par les stress expérimentaux choisis dans cette étude. Cette étude contribue donc à établir des bases physiologiques pour des études ultérieures sur l'intérêt thérapeutique de cette substance dans les cardiopathies canines.

## INTRODUCTION

Le stress est l'ensemble des perturbations organiques et psychiques provoquées par des agents agresseurs variés comme le froid, une maladie infectieuse, une émotion, un choc chirurgical... Le stress est donc à la fois la perception qu'a l'organisme d'un agent extérieur et la réponse de l'organisme à cette stimulation lui permettant de faire face aux agents nosogènes. Cependant, si la stimulation est trop prolongée, les effets deviennent délétères pour l'individu : augmentation de la sensibilité aux infections, risque d'ulcères gastriques, diminution de la capacité de reproduction et de production, dépression, arrêt de la croissance et parfois mort soudaine (Moberg, 1985). La prévention du stress et de ses effets néfastes est donc un point capital dans l'amélioration du bien-être et des performances animales. La prévention du stress « aigu » par les  $\beta$ -bloquants a été surtout investiguée chez le

porc où l'efficacité de ce type de traitement a été démontrée (Grégory et al., 1981; Bartsch et al., 1977 et 1983). Chez le chien, de nombreuses études ont été réalisées en vue de déterminer les effets cardio-vasculaires et métaboliques des  $\beta$ -bloquants sur animal anesthésié ou à l'effort, et sur des préparations isolées de cœur ou de muscle (Chapler, 1972; Daly et al., 1975, Donald et al., 1968; Dunlop et al., 1968; Harry et al., 1971a et b; Heptner, 1979; Lehmann, 1981 et 1985). Le but de ces recherches était de tester ces substances pour la prévention des troubles cardiaques et le traitement des pathologies cardio-vasculaires aussi bien chez l'homme que chez le chien (Ballarini, 1970; Darke, 1984; Levy et al., 1969; Muir et al., 1984; Wilcke, 1981). Par contre, peu d'études ont été effectuées au repos, sur chien conscient non tranquilisé, et le  $\beta$ -bloquant le plus souvent utilisé à des fins thérapeutiques a été le propranolol. Jusqu'à présent, la prévention des effets néfastes du stress



par l'administration de carazolol n'avait été investiguée que chez le porc. Cependant, la longue durée d'action de ce médicament récemment mis sur le marché pourrait rendre son utilisation intéressante dans le traitement des tachycardies chez le chien.

Le but de cette étude a été de tester les impacts de divers stress expérimentaux sur les fonctions cardio-vasculaires et d'en étudier les modifications suite à l'administration préventive de carazolol.

## MATERIEL ET METHODES

### A. Stress pharmacologique

#### Animaux

Cinq beagles âgés de 5 à 7 ans, en bonne santé, à jeûn depuis au moins 15 heures, 2 femelles de 12,5 et 13 kg, 3 mâles de 11, 12,5 et 15 kg ont été utilisés.

#### Matériel

Un électrocardiogramme a été enregistré en continu à l'aide d'un système télémétrique adapté pour les chiens (Danika Electronic) (Lekeux et al., 1982). Cet enregistrement a

servi à calculer la fréquence cardiaque (FC) à différents moments de l'expérience. Un cathéter a été introduit dans la veine antérieure de l'avant-bras et relié à un robinet à trois voies. Sa perméabilité a été maintenue grâce à une perfusion en goutte à goutte lente (Hartmann). Le robinet à trois voies a permis d'injecter et de prélever les échantillons sanguins. Ces prélèvements ont été réalisés sur tubes héparinés et ont permis les dosages suivants : la glycémie grâce à un appareil «Unimeter 250 Bio-Dynamics», les gaz sanguins et le pH à l'aide d'un appareil «Gas Check AVL 939» et l'hématocrite grâce à une ultra microcentrifugeuse HERAEUS. Les examens sanguins ont tous été réalisés de façon extemporanée.

Le stress pharmacologique a été réalisé au moyen d'une injection de tartrate d'épinéphrine à la dose de 1 microgramme par kilo.

Le blocage  $\beta$ -adrénergique a été réalisé par une injection intraveineuse lente (en 2 minutes) de carazolol (Suacron\*) à la dose de 10 microgrammes par kilo (Gregory, 1981).

Des injections de placebo ont également été réalisées afin de contrôler si les modifications observées étaient vraiment le fait des substances injectées ou si elles étaient partiellement dues aux manipulations du chien. Du sérum physiologique a été utilisé à cette fin.

Le protocole décrit à la Fig. 1 a été respecté pour les cinq chiens.

E 1		SP		E 2		Car		E3		Temps
t0	t15	t30	t45-47	t62						
Gly 1		Gly 2		Gly 3		Gly 4		Gly 5		Gly 6
t1	t2	t14	t17	t29	t32	t44	t49	t61	t64	t76
HT	HT	HT	HT	HT	HT	HT	HT	HT	HT	HT
GS	GS	GS	GS	GS	GS	GS	GS	GS	GS	GS
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Figure 1 - Protocole expérimental : Injections : E1, 2 et 3 : épinéphrine; SP : sérum physiologique; Car : carazolol. Dosages : Gly : glycémie; HT : hématocrite; GS : gaz sanguins. tx = x minutes après le début du protocole (= t 0).

## B. Stress physiologique

### Animaux

Cinq beagles âgés de 5 à 7 ans, en bonne santé, à jeûn depuis 15 heures, 2 femelles et trois mâles, pesant de 11 à 15 kg ont été utilisés pour cette expérience.

### Matériel

La fréquence cardiaque a été mesurée comme décrit plus haut. L'exercice a été réalisé sur un tapis roulant pour grands animaux (HMZ) dont l'inclinaison était de 8,3°. Les chiens ont été progressivement entraînés pendant une période de 15 jours. Le blocage  $\beta$ -adrénergique a été réalisé au moyen d'une injection de carazolol, par voie intramusculaire, à la dose de 10 microgrammes par kilo.

### Méthodes

L'électrocardiogramme (ECG) a été enregistré en continu et a permis le calcul de la FC à tout moment du protocole décrit ci-après. L'exercice a consisté en 2 minutes de pas et 2 minutes de galop. L'enregistrement de l'ECG a été réalisé au repos dans le laboratoire (RL), au repos sur le tapis (RT), après 15 secondes (P1) et 2 minutes (P2) de pas, après 15 secondes (G1) et 2 minutes (G2) de galop, pendant les 15 premières secondes après l'arrêt de l'effort (A1) et après 1, 3 et 5 minutes de récupération (A2, A3, A4).

Le même protocole a été répété une demi-heure après une injection de carazolol.

Afin de contrôler si les effets observés résultaient bien de l'injection du carazolol et non de la répétition de l'effort à une demi-heure d'intervalle, la même expérience a été réalisée à blanc ( $n = 4$ ) : le protocole a été répété deux fois à une demi-heure d'intervalle, sans injection de carazolol. Les résultats se rapportant à chaque chien ont été comparés par un test de  $t$  pour données paires.

## RESULTATS

### A. Stress pharmacologique

#### 1. Hématocrite et fréquence cardiaque

##### Effet d'une injection d'épinéphrine

Trente secondes après l'injection d'épinéphrine, une bradycardie hautement significative a été observée, suivie ensuite d'une augmentation rapide et régulière de la FC jusqu'à un pic 90 secondes après administration. Ce pic, par rapport à la valeur de repos était hautement significatif. Ensuite, la FC a diminué régulièrement pour retomber à sa valeur de repos après cinq minutes (Fig. 2).

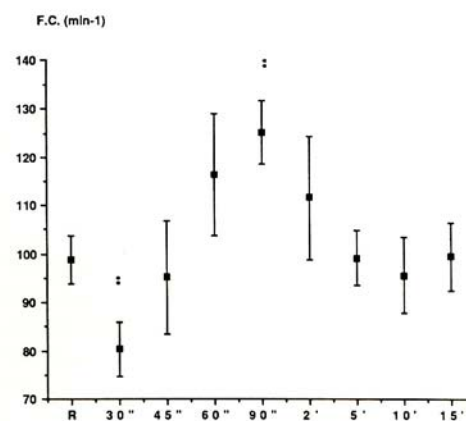


Figure 2

Effet d'une injection d'épinéphrine sur la fréquence cardiaque (FC).

Valeur moyenne  $\pm$  erreur standard ( $n = 5$ ). Les fréquences obtenues ont été comparées avec la valeur de repos (\* :  $P < 0.05$ ; \*\* :  $P < 0.01$ ). Les points repris sur le graphique correspondent à la FC de repos (R), puis aux fréquences observées 30, 45, 60 et 90 secondes et 2, 5, 10 et 15 minutes après l'injection d'épinéphrine.

Deux minutes après l'injection d'épinéphrine, une augmentation significative de l'hématocrite a été observée. Quinze



minutes après l'administration, l'hématocrite a retrouvé sa valeur de repos (Fig. 3).

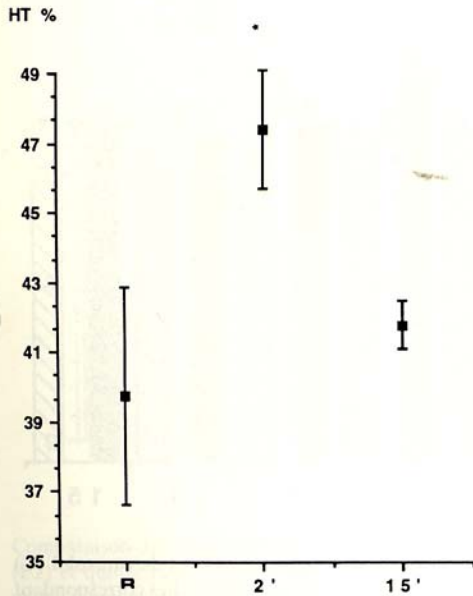


Figure 3

Effet d'une injection d'épinéphrine sur l'hématocrite (HT).

Les points repris sur le graphique correspondent à l'hématocrite de repos (R), puis aux valeurs obtenues 2 et 15 minutes après l'injection d'épinéphrine. Pour explications complémentaires : voir figure 2.

Comparaison des effets d'une injection d'épinéphrine, de s.p. et de carazolol.

Les fréquences cardiaques enregistrées 30 et 90 secondes après l'administration d'épinéphrine étaient respectivement plus basses et plus élevées que celles enregistrées au même moment après injection de s.p. ( $P < 0,05$ ) et carazolol ( $P < 0,001$ ) (Fig. 4). L'injection de s.p. n'a pas modifié la FC de manière significative et les légères variations enregistrées peuvent être imputées à des allées et venues dans le laboratoire. Par contre, 15 minutes après l'injection de carazolol, la FC

était significativement plus basse que celle observée au même moment après l'épinéphrine.

L'hématocrite mesuré deux minutes après l'administration d'épinéphrine était significativement plus élevé que celui enregistré au même moment après injection de s.p. et de carazolol. Quinze minutes après l'injection d'épinéphrine, l'HT a retrouvé sa valeur de base mais reste plus élevé que celui mesuré au même moment après l'administration de carazolol ( $P < 0,01$ ) (Fig. 5). Le carazolol n'a cependant pas induit de modification significative de l'HT.

Comparaison d'une injection d'épinéphrine isolée (E1), quinze minutes après injection d'un placebo (E2) et quinze minutes après injection de carazolol (E3)

L'injection E2 a donné des effets similaires à l'injection témoin (E1). L'injection E3 a provoqué après 30 secondes une bradycardie encore plus prononcée que celle déjà observée avec E1 et E2 ( $P < 0,05$ ). Cette bradycardie s'est prolongée jusqu'à la soixantième seconde, avec une FC significativement plus basse ( $P < 0,05$ ) que la valeur de repos avant E3. Ensuite la FC est remontée progressivement, tout en restant largement inférieure aux valeurs enregistrées aux mêmes moments pour E1 et E2 ( $P < 0,01$ ) (Fig. 6).

Les injections E1, E2 et E3 ont provoqué une augmentation significative de l'hématocrite. Néanmoins, les valeurs 2 et 15 minutes après E3 étaient significativement plus basses que celles enregistrées au même moment après E1 et E2. D'autre part, aucune différence n'a été observée entre ces deux dernières injections, de même qu'entre l'hématocrite avant et 15 minutes après E3 (Fig. 7).

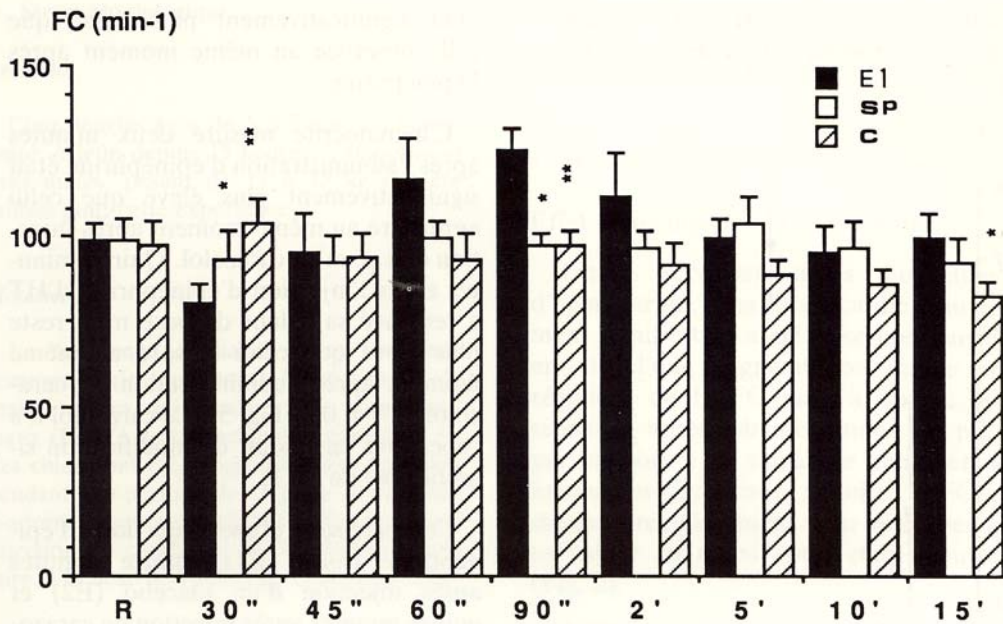


Figure 4

Comparaison des effets d'une injection d'épinéphrine (E1), de sérum physiologique (SP) et de carazolol (C) sur la fréquence cardiaque (FC). Les fréquences d'un même moment ont été comparées à celles correspondant à l'injection d'épinéphrine. Pour explications complémentaires : voir figure 2.

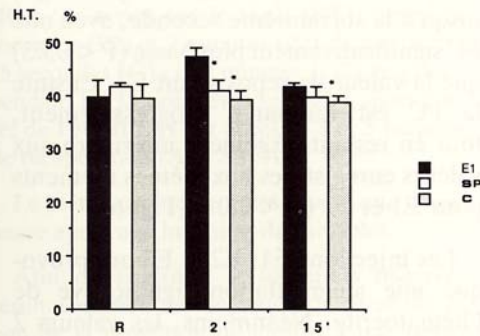


Figure 5

Comparaison des effets d'une injection d'épinéphrine (E1), de sérum physiologique (SP) et de carazolol (C) sur l'hématocrite. Les valeurs d'un même moment ont été comparées à celles consécutives à l'injection d'épinéphrine. Pour explications complémentaires : voir figure 2 et 3.

## 2. PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> et pH veineux

Les injections E1, de carazolol et E3 ont toutes provoqué une diminution de la PO<sub>2</sub> et une augmentation de la PCO<sub>2</sub>, sans que ces modifications ne soient significatives.

Une diminution progressive de la PO<sub>2</sub> et une augmentation de la PCO<sub>2</sub> ont pu être observées au cours des 45 minutes d'expérimentation, sans toutefois que les différences par rapport aux valeurs de repos ne soient significatives.

## 3. Glycémie

Quinze minutes après E1, la glycémie a augmenté de 27,3 %. Suite à l'injection



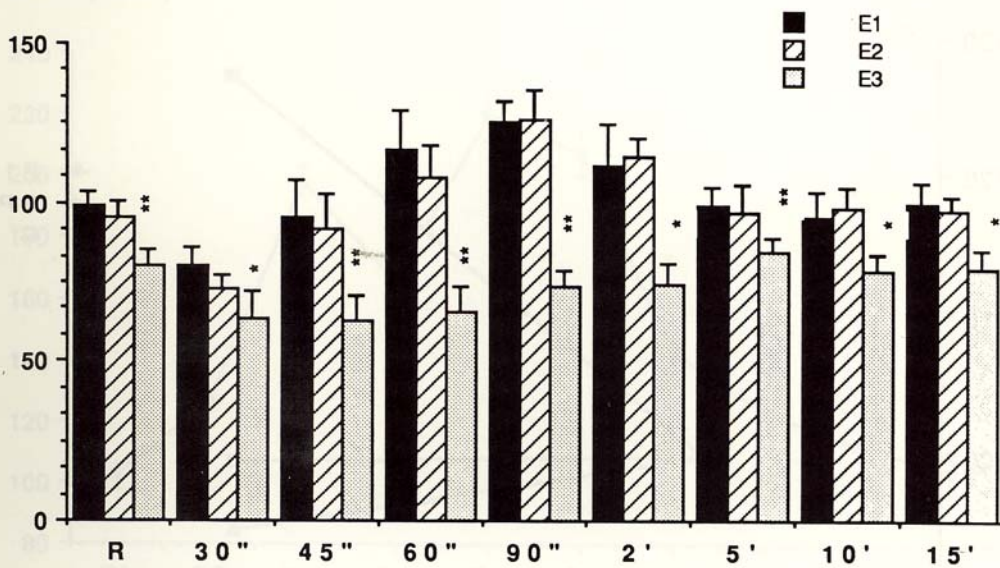
F.C. (Min<sup>-1</sup>)

Figure 6

Comparaison des effets d'une injection d'épinéphrine isolée (E1), quinze minutes après injection d'un placebo (E2) et quinze minutes après injection de carazolol (E3) sur la fréquence cardiaque (FC). Les résultats d'un même moment ont été comparés à ceux correspondant à E1. Pour explications complémentaires : voir figure 2.

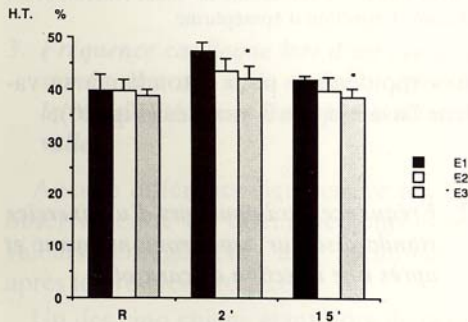


Figure 7

Comparaison des effets d'une injection d'épinéphrine isolée (E1), quinze minutes après injection d'un placebo (E2) et quinze minutes après injection de carazolol (E3) sur l'hématocrite. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus au même moment après E1. Pour explications complémentaires : voir figure 2 et 3.

de s.p. une légère diminution de la glycémie fut observée. Inversement, le carazolol ne la modifia pas (Fig. 8).

L'augmentation de la glycémie après E3 fut moins prononcée (14,2 %) qu'après l'injection témoin E1 (27,3 %) (Fig. 9). Les modifications induites ne sont cependant pas significatives.

## B. Stress physiologique

### 1. Effet d'un exercice standardisé sur la fréquence cardiaque

La mise du chien sur le tapis a systématiquement entraîné une augmentation de la FC. La fréquence cardiaque a dramatiquement augmenté lors des 15 premières secondes de pas ( $P < 0,01$ ), pour ensuite diminuer progressivement jusqu'à la deuxième minute. Lors des 15 premières secondes de galop, le même phénomène d'augmentation nette de la FC a été

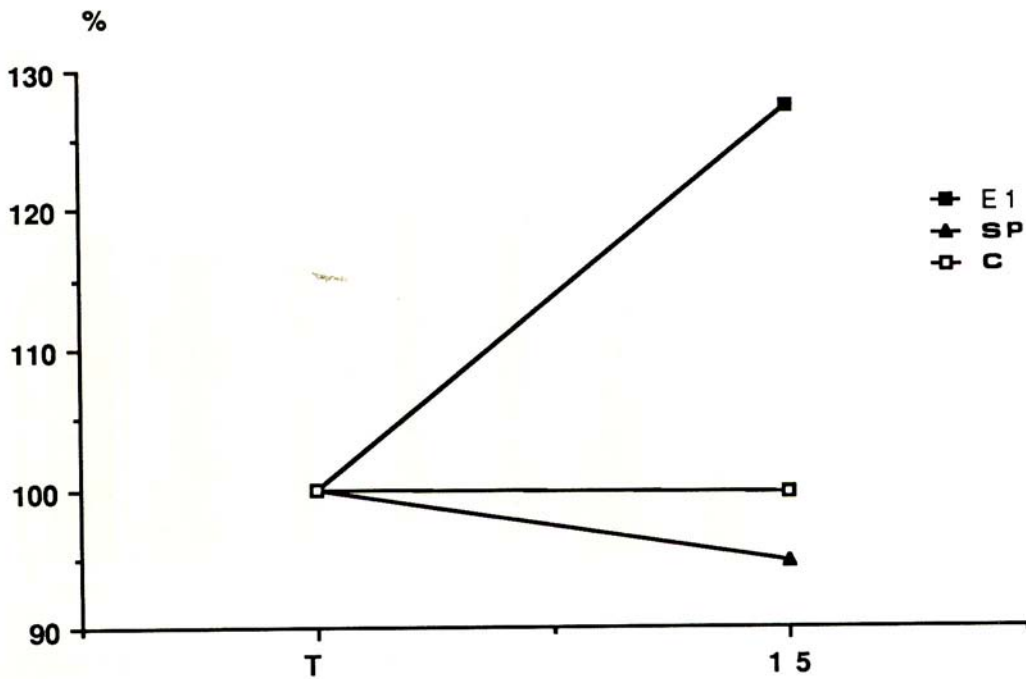


Figure 8

Effet d'une injection d'épinéphrine isolée (E1) et d'une injection quinze minutes après du carazolol (E3) sur la glycémie. Les valeurs sont exprimées en pourcent de leur valeur initiale. T représente la valeur témoin, avant injection; 15 la valeur mesurée 15 minutes après l'injection d'épinéphrine.

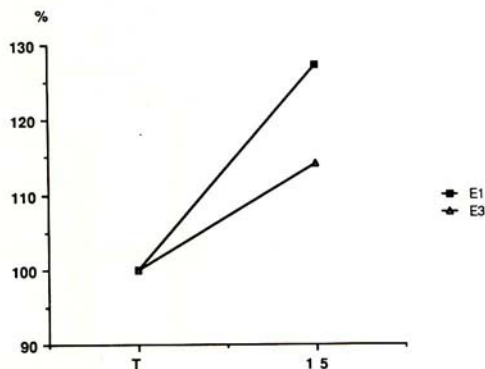


Figure 9 - Effet sur la glycémie d'une injection d'épinéphrine (E1), de sérum physiologique (SP) et de carazolol (C). Pour explications complémentaires : voir figure 8.

observé ( $P < 0,05$ ), suivi a nouveau d'une légère diminution jusqu'à la deuxième minute. Après l'arrêt, la FC a diminué

très rapidement pour retomber à sa valeur basale après 3 minutes (Fig. 10).

## 2. Fréquence cardiaque lors d'un exercice standardisé sur tapis roulant avant et après une injection de carazolol

Trente minutes après une injection de carazolol, la FC de repos sur le tapis a été significativement plus basse que la valeur témoin. A l'exercice, la FC a augmenté de façon régulière, sans présenter de pic au cours des 15 premières secondes. Cette absence de pic a été observée tant au pas qu'au galop. La FC est restée significativement plus basse que la valeur témoin à tout moment de l'exercice (Fig. 11).



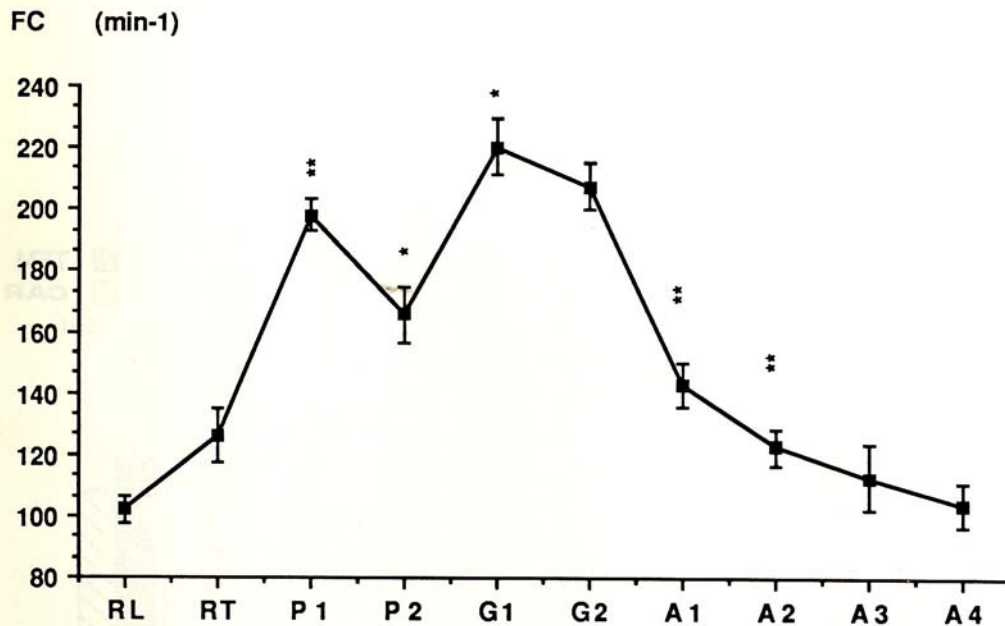


Figure 10 – Effet d'un exercice standardisé sur tapis roulant sur la fréquence cardiaque (FC). Les points repris sur le graphique correspondent aux fréquences cardiaques de repos dans le laboratoire (RL) et sur le tapis (RT), à l'effort après 15 sec. (P1) et 2 min. (P2) de pas, après 15 sec. (G1) et 2 min. (G2) de galop et 15 sec. (A1), 1 min. (A2), 3 min. (A3) et 5 min. (A4) après l'arrêt. Chaque valeur a été comparée avec la valeur précédente (\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ ). Les barres verticales représentent l'erreur standard de la moyenne.

### 3. Fréquence cardiaque lors d'un exercice standardisé sur tapis roulant : effet de la répétitivité à une demi-heure d'intervalle

Aucune différence significative n'a été observée entre les valeurs témoins et les valeurs enregistrées une demi-heure après le premier exercice.

Un des cinq chiens étant, lors de cette dernière expérience, dans l'incapacité totale de fournir un travail, ce test n'a été réalisé que sur quatre sujets (Fig. 12).

## DISCUSSION

### Appréciation de la méthodologie expérimentale

Lors de la réalisation du stress pharmacologique, l'immobilité complète des

chiens, sans anesthésie fut parfois difficile à obtenir, et de légères modifications dans l'entourage (déplacement du personnel, ouverture et fermeture des portes,...) avaient pour conséquence des variations de la FC. C'est pourquoi les expériences ont été réalisées dans le calme le plus complet possible et lorsque les résultats avaient été visiblement modifiés par des perturbations extérieures, ils ont été écartés.

Le tartrate d'épinéphrine a été utilisé plutôt qu'un  $\beta$ -stimulant pur comme l'isoprénaline car ayant des effets alpha et bêta stimulants, il reproduit de façon plus proche le stress physiologique. Une période d'adaptation d'environ 15 jours fut nécessaire pour que les chiens soient familiarisés avec le travail sur le tapis

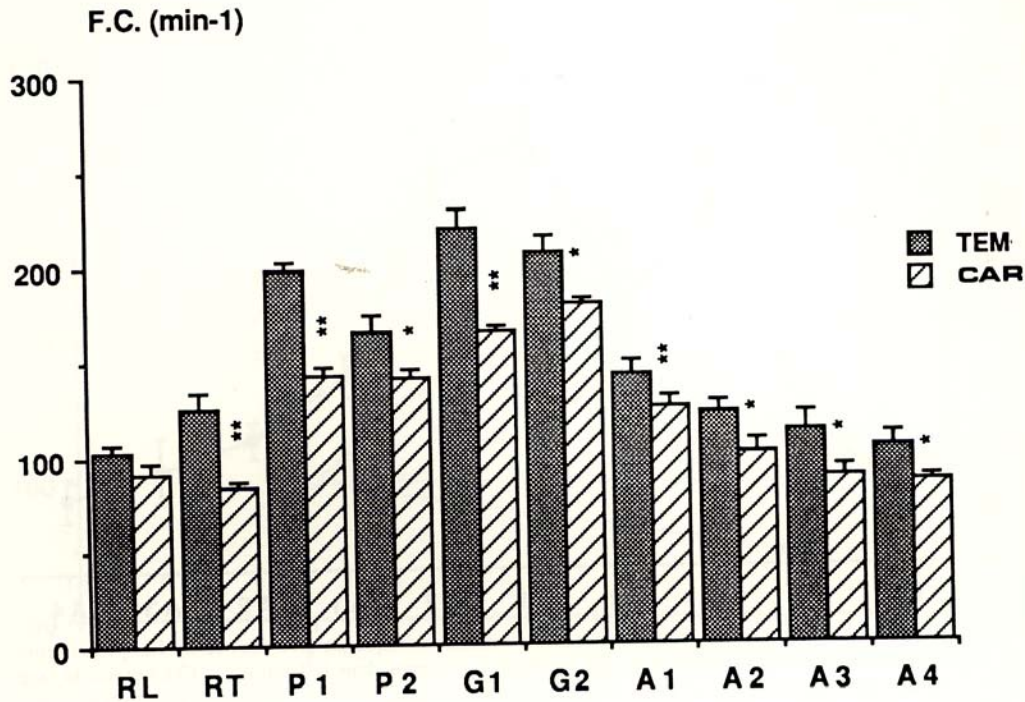


Figure 11

Comparaison des effets d'un exercice standardisé sur tapis roulant sur la fréquence cardiaque avant (TEM.) et après (CAR.) une injection de carazolol. Les valeurs obtenues après carazolol ont été comparées à celles observées au même moment lors de l'exercice témoin. Pour explications complémentaires : voir figure 10.

roulant. Durant cette même période de quinze jours, les chiens furent progressivement habitués à accepter le port du matériel de mesure.

Les diverses injections ont été parfaitement bien supportées par les chiens et aucune modification comportementale n'a pu être observée.

#### **Effet d'une injection d'épinéphrine sur la fréquence cardiaque et l'hématocrite**

L'effet d'une injection d'épinéphrine fut très éphémère et après 5 minutes, la FC avait retrouvé sa valeur de repos.

Suite à l'injection de l'adrénaline en intra-veineuse à la dose de 1 microgramme/kg on aurait pu s'attendre à une tachycardie immédiate (Weiner, 1985). L'adrénaline agit directement sur les récepteurs  $\beta_1$  cardiaques et provoque de la tachycardie; elle exerce aussi une action vasomotrice via les récepteurs  $\beta$  avec vasodilatation et hypotension et les récepteurs alpha avec vasoconstriction et augmentation de la pression artérielle. Lorsque l'hypertension est suffisante, il y a augmentation du tonus vagal avec bradycardie. La bradycardie initiale, observée au cours de nos protocoles pourrait être attribuée à la stimulation des récepteurs alpha provoquant une hypertension



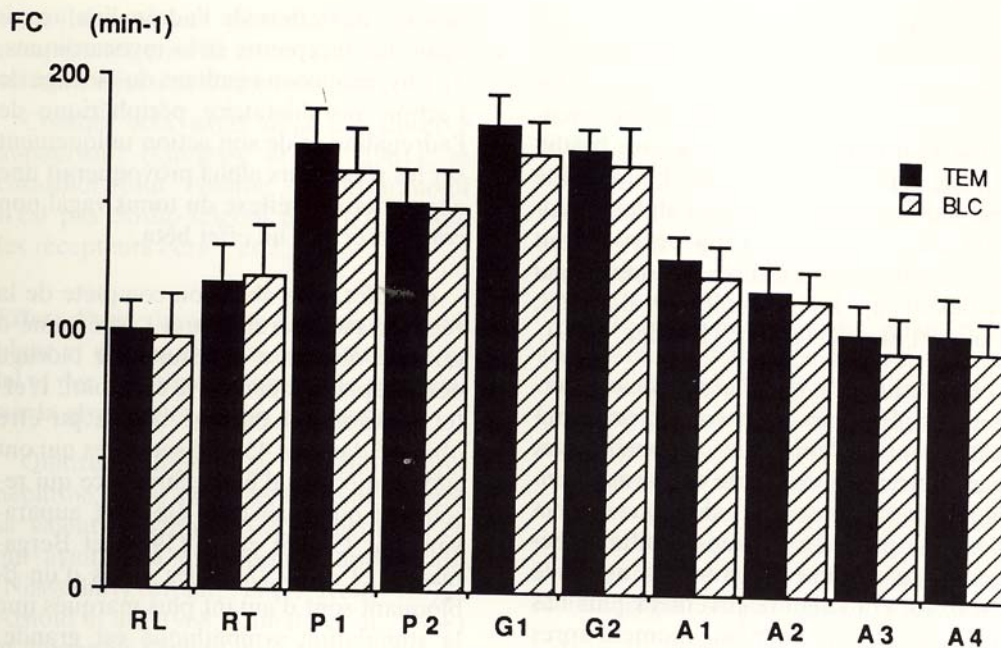


Figure 12

Comparaison des effets d'un exercice standardisé sur tapis roulant répété deux fois à une demi-heure d'intervalle sur la fréquence cardiaque (FC). TEM = premier exercice; BLC = deuxième exercice une demi-heure après. Pour explications complémentaires : voir figure 10.

et une augmentation réflexe du tonus vagal et la tachycardie serait le résultat de la stimulation des récepteurs  $\beta$  myocardiques (Brick et al., 1968; Dunlop et al., 1968; Wilcke et al., 1981).

La stimulation des récepteurs adrénergiques spléniques par l'épinéphrine provoque chez le chien, le chat et le cheval, animaux possédant une rate de type «réservoir», une augmentation de l'hématocrite (Banks, 1981; Breznock et al., 1982; Wachtel et al., 1974; Liang et al., 1973).

#### Comparaison des effets des injections d'épinéphrine, de s.p. et de carazolol sur la fréquence cardiaque et l'hématocrite

Trente et nonante secondes après l'injection d'épinéphrine, les FC étaient res-

pectivement significativement plus basses et plus élevées que celles observées au même moment après le s.p. et le carazolol. Ceci a mis en évidence les effets bradycardisant (stimulation des récepteurs alpha avec augmentation réflexe du tonus vagal) puis tachycardisant (stimulation des récepteurs bêta et diminution réflexe du tonus vagal) réels de l'épinéphrine. La diminution significative de la FC, observée 15 minutes après l'injection de carazolol, entre en contradiction avec ce qui a été observé chez le poney et le porc chez qui le blocage  $\beta$  ne modifie pas la FC de repos (Sexton et al., 1986; Gregory et al., 1981). Ceci suggère une influence plus grande du système nerveux sympathique ou peut-être un tonus vagal plus faible chez le chien que dans les autres espèces.

Cet effet sur la fréquence de repos peut s'expliquer par : 1) un effet du carazolol au niveau du nœud sinusal, 2) un blocage des effets de l'adrénaline circulante au niveau du myocarde avec bradycardie, 3) une fixation de l'adrénaline circulante sur les récepteurs alpha, induisant une hypertension qui provoquerait une augmentation réflexe du tonus vagal (Brick et al., 1968; Dunlop et al., 1968; Harry et al., 1971a et b; Heptner, 1979).

La stimulation des récepteurs adrénérgiques spléniques a provoqué, deux minutes après l'injection d'épinéphrine, une contraction de la rate et une augmentation de l'hématocrite, alors que l'injection de s.p. ne l'a en rien modifié. L'hématocrite mesuré 15 minutes après le carazolol était significativement plus bas que celui mesuré au même moment après l'épinéphrine. On pourrait attribuer ce phénomène soit à une atténuation de la réponse au cours du temps, soit à un blocage des récepteurs  $\beta$  (bien que les récepteurs adrénérgiques spléniques soient principalement de type alpha) avec dilatation de la rate et augmentation de l'hématocrite (Banks, 1981).

#### **Effets d'une injection d'épinéphrine à blanc, 15 minutes après du s.p. et 15 minutes après du carazolol sur la fréquence cardiaque et l'hématocrite**

L'absence de différence significative entre les FC observées suite aux injections E1 et E2 permet d'écarter un phénomène d'atténuation de la réponse lors de la répétition du stress pharmacologique. Une bradycardie très intense a pu être observée 30 secondes après l'injection E3 et peut être attribuée à trois phénomènes : 1) un effet direct du carazolol au niveau du nœud sinusal, 2) un

blocage des effets de l'adrénaline au niveau des récepteurs bêta myocardiques, 3) l'hypertension résultant du blocage de l'action vasodilatatrice périphérique de l'adrénaline et de son action uniquement sur les récepteurs alpha provoquerait une augmentation réflexe du tonus vagal non compensée par un effet bêta.

En effet, une abolition complète de la réponse tachycardisante à l'adrénaline a pu être observée et résulte du blocage des récepteurs bêta par le carazolol. L'effet maximal du blocage bêta a pu être observé dans les 45 à 90 secondes qui ont suivi l'injection d'épinéphrine, ce qui rejoint ce qui avait déjà été noté auparavant par Cronin et al. (1967) et Bergamaschi et al. (1971) : les effets d'un  $\beta$ -bloquant sont d'autant plus marqués que la stimulation sympathique est grande. La longue durée d'action (8 à 10 heures chez le porc) du carazolol permettrait de réduire l'intervalle de dosage et ses effets bradycardisants nets justifieraient son utilisation dans le traitement des tachycardies chez le chien, au même titre que le propranolol. Son principal inconvénient est, jusqu'à présent la voie d'administration intramusculaire (Rudloff). Quinze minutes après la fin de l'expérience, la FC était toujours significativement plus basse que celle observée au même moment après E1.

Deux et quinze minutes après l'injection E3, les hématocrites observés étaient significativement plus bas que ceux observés au même moment après E1, alors qu'aucune différence significative n'avait été observée entre les injections E1 et E2 (il n'y a donc pas d'atténuation de la réponse de contraction splénique au cours du temps). Cette diminution de l'hématocrite peut s'expliquer par un blocage partiel des récep-



teurs bêta et une dilatation de la rate avec une réponse de contraction moindre suite à l'injection d'épinéphrine.

Comme cela avait déjà été observé auparavant (Gregory et al., 1981), le carazolol tout comme le propranolol n'est pas cardio-sélectif puisqu'il bloque les récepteurs bêta 1 et 2.

#### **Effet d'une injection d'épinéphrine à blanc et quinze minutes après du carazolol et des injections de s.p. et de carazolol sur la glycémie et sur les gaz sanguins**

Quinze minutes après l'injection d'épinéphrine (E1), la glycémie avait atteint sa valeur maximale. Ceci corrobore ce qui avait déjà été observé auparavant (Nilsvedmyr et al., 1967; Kelly, 1971; Arnold et al., 1968; Donald et al., 1968) et démontre l'action métabolique hyperglycémisante de l'adrénaline.

Après blocage des récepteurs bêta par le carazolol, la glycémie a augmenté de façon moindre. Le carazolol a donc, en plus de son action sur les récepteurs bêta-1 cardiaques, un effet périphérique sur les récepteurs bêta-2 médiant l'action calorigène de l'adrénaline. Cette inhibition de la glycogénolyse extra-hépatique avait déjà été observée avec quelques autres  $\beta$ -bloquants (Cronin, 1967; Brzezinska et al., 1970; Arnold et al., 1968).

Les gaz sanguins estimés sur sang veineux n'ont présenté aucune modification significative. Ils reflètent donc apparemment de façon faible les modifications métaboliques induites par les stress expérimentaux utilisés dans cette étude.

#### **Effets d'un exercice standardisé sur tapis roulant sur la fréquence cardiaque**

Le stress occasionné par le placer du chien sur le tapis et par la mise en route

du tapis a probablement provoqué une décharge brutale de catécholamines avec stimulation des récepteurs adrénergiques et explique la première augmentation de la FC observée à ce moment précis et l'augmentation spectaculaire suite aux 15 premières secondes de pas. Ce phénomène a été rapporté de nombreuses fois chez le poney et le cheval (Sexton, 1985).

Par la suite, le chien s'habituant progressivement à l'exercice, les ajustements cardio-vasculaires deviennent optimaux. Ces adaptations cardio-vasculaires à l'exercice permettent d'améliorer le débit cardiaque, de rediriger le flux sanguin vers les organes indispensables et de pourvoir aux besoins en O<sub>2</sub> (nécessaire à l'oxydation des substrats métaboliques) et en énergie (Wagner et al., 1977).

Lors du passage à une allure supérieure, un nouveau pic de FC a pu être observé résultant à la fois du stress occasionné par la vitesse plus grande et d'une demande accrue en O<sub>2</sub> et en énergie. Trois minutes après l'arrêt de l'exercice, la FC avait retrouvé sa valeur de repos. Après blocage bêta et dans le laboratoire, la FC de repos n'était pas significativement plus basse; par contre, elle l'était lors du placer du chien sur le tapis.

A tous les niveaux de l'exercice sous blocage bêta, l'augmentation de la FC a été significativement réduite, les pics de fréquence n'ont plus été observés lors des changements d'allure et les différences les plus significatives ont été enregistrées à ces moments-là. Les effets d'un  $\beta$ -bloquant sont d'autant plus marqués que la stimulation sympathique est plus grande (Cronin, 1967). Contrairement à ce que différents auteurs avaient constaté chez le cheval et chez le chien, aucune diminution des performances ou de perte de la motivation à courir n'ont pu être

observées au cours de notre expérience (Bassenge et al., 1972; Heptner, 1979; Lehmann, 1985; Sexton, 1985 et 1986). La diminution de la FC a probablement été compensée par une augmentation du débit systolique (Bassenge et al., 1972), et l'exercice a ainsi été réalisé sans problèmes. Le carazolol semble avoir moins d'effets inotropes négatifs que le propranolol.

Lors de l'exercice à blanc, aucune différence significative n'a pu être observée, ce qui permet d'affirmer que la diminution de la fréquence cardiaque était entièrement attribuable au carazolol. Néanmoins, les pics de fréquence lors des changements d'allure ont été moins prononcés que lors du premier exercice, ce qui résulte sans doute d'une habitude du chien au stress du tapis (Wyatt et al., 1974).

## CONCLUSIONS

1. Les modèles de stress physiologique et pharmacologique utilisés dans cette expérience ont induit des modifications significatives des paramètres cardio-vas-

culaires et métaboliques mesurés sur des chiens sains.

2. Toutes ces modifications ont été prévenues par l'administration de carazolol.

3. L'action du carazolol ne se limite pas au blocage des récepteurs bêta cardiaques et il semble avoir une action marquée sur les autres types de récepteurs bêta (vasculaires, spléniques et métaboliques).

4. Cette étude démontre l'effet préventif du carazolol sur certains effets indésirables du stress chez le chien en bonne santé.

5. Elle contribue à établir des bases physiologiques pour des études ultérieures sur l'intérêt thérapeutique de cette substance dans les cardiopathies canines.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Professeurs A. DEWAELE et F. COIGNOUL et les Docteurs H. AMORY et C. CLERCKX pour leur aide scientifique; Messieurs M. BUCHET, G. DELEU, M. LEBLOND, J.C. LEROY et L. MAITRE pour leur assistance technique et la firme UPJOHN qui a aimablement fourni le carazolol.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ARNOLD A., MC AULIFF J.P., LOLELLA D.F., O'CONNOR W.V., BROWN TH.G. The  $\beta$ -2 receptor mediated glycogenolytic responses to catecholamines in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1968, **176**, 451-457.

BALLARINI G. Treatment with  $\beta$ -blocking and  $\beta$ -stimulating drugs. *Clinica Veterinaria*, 1978, **101** (4) 201-203.

BANKS W.J. *Applied Veterinary Histology*, William and Wilkins (Edit.), Baltimore/London, 1981, p. 329.

BARTSCH W., HARTIG F., RUDOLFF P. Is a waiting time following the use of Suacron® in pigs necessary for the protection of consumers?, 1983.

BARTSCH W., SPONER G., GEBHARDT G., STREIN K. Ein für die Veterinärmedizin neues Therapieprinzip, die  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker.

BARTSCH W., DIETMANN K., LUNERT H., SPONER G. Cardiac action of carazolol and methylpronal in comparison with other  $\beta$ -receptorblockers. *Arzneim. Forsch.*, 1977, **27**, 1022.



- BASSENGE E., KUCHARCZYK M., HOLTZ J., STOIAN D. Treadmill exercise in dogs under  $\beta$ -adrenergic blockade: adaptation of coronary and systemic hemodynamics. *Pflügers Arch.*, 1972, **332**, 40-55.
- BERGAMASCHI M., SHANKS R.G., CARAVAGGI A.M., MANDELLI V. A comparison of the cardiovascular actions of four adrenergic  $\beta$ -receptor blocking agents in resting, conscious dogs. *Am. Heart J.*, 1971, **82** (3), 338-351.
- BREZNOCK E.M., STRACK D. Effect of the spleen, epinephrine and splenectomy on determination of blood volume in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, **43** (11), 2062-2066.
- BRICK I., HUTCHINON K.J., MC DEVITT D.G., RODDIE I.C., SHANKS R.G. Comparison of the effects of IC 50172 and propranolol on the cardio-vascular responses to adrenaline, isoprenaline and exercise. *Brit. J. Pharmacol.*, 1968, **34**, 127-140.
- BRZEZINSKA Z., NAZAR K. Effect of  $\beta$ -adrenergic blockade on exercise metabolism in dogs. *Arch. Int. Physiol. Bioch.*, 1970, **78**, 883-892.
- CHAPLER C.K. Effect of propranolol and epinephrine infusion on glycogenolysis in dog skeletal muscle in situ. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1972, **50**, 471.
- CRONIN R.F.P. Hemodynamic and metabolic effects of  $\beta$ -adrenergic blockade in exercising dogs. *J. Appl. Physiol.*, 1967, **22** (2), 211-216.
- DALY M.J., FLOOK J.J., LEVY G.P. The selectivity of  $\beta$ -adrenoreceptor antagonists on cardiovascular and bronchodilator responses to isoprenaline in the anesthetized dog. *British J. Pharmacol.*, 1975, **53**, 173-181.
- DARKE P.G.G. Therapy for cardiac failure in small animals. *Vet. Rec.*, 1984, **115**, 329-331.
- DONALD D.E., FERGUSON D.A., MILBURN S.E. Effect of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade on racing performance of Greyhounds with normal and with denervated hearts. *Circul. Res.*, 1968, **22**, 127-134.
- DUNLOP D., SHANKS R.G. Selective blockade of adrenergic  $\beta$ -receptor in the heart. *British J. Pharmacol.*, 1968, **32**, 201-218.
- GREGORY N.G. and WILKINS L.J. The effect of carazolol on the cardiovascular responses to adrenaline in stress sensitive pigs. *Vet. Research Commun.*, 1981, **5**, 277-283.
- HARRY J.D., KAPPAGODA C.T., LINDEN R.J., SNOW H.M. Effect of  $\beta$ -adrenoreceptor blocking drug on the chronotropic and inotropic action of isoprenaline on the acutely denervated dog heart. *Brit. J. Pharmacol.*, 1971a, **41**, 387 p.
- HARRY J.D., LINDEN R.J., SNOW H.M. Effect of  $\beta$ -adrenoreceptor blocking drugs on isolated skeletal and cardiac muscle. *Brit. J. Pharmacol.*, 1971b, **43**, 453 p. - 454 p.
- HEPTNER B. Case report on the use of the  $\beta$ -blocker carazolol in equine practice. *Tierzärzliche Umschau*, 1979, **34** (3), 338-340, 342.
- KELLY J.G., SHANKS Q.G. Adrenoreceptor mediating metabolic responses in the Greyhound. *Br. J. Pharmacol.*, 1971, **41**, 389 p.
- LEHMANN H.D. Cardiodynamics of the conscious dog subjected to treadmill exercise, blood pressure reduction, or isoproterenol and the effect of  $\beta$ -adrenoreceptor blockade. *Deut. Tier. Woch* 1985 **92** (4) 135-139.
- LEHMANN H.D. Heart rate decreasing activity of the  $\beta$ -blocker propranolol in various forms of tachycardia in conscious dogs. *Deutsche Tier. Wochenschrift*, 1981, **88** (6), 239-241.
- LEKEUX P., HENROTEAUX M., BIENFET V. Comparaison du type et de la fréquence relative des principales arythmies cardiaques observées chez les chevaux en fonction de leurs performances en course: une étude téléométrique. *Ann. Med. Vet.*, 1982, **126**, 205-208.
- LEVY B., WILKENFELD B.E. An analysis of selective  $\beta$ -recept. blockade. *Europ. J. Pharmacol.*, 1969, **5**, 227-234.
- LIANG, C.S., HUCKABEE, W.E. Effect of sympathetic stimulation of the spleen on cardiac output. *Am. J. Phys.*, 1973, **224**, 1099-1103.
- MOBERG G.P. Animal stress. American Physiological Society, Bethesda, 1985.
- MUIR W.W., SAMS R.S. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of beta-adrenoreceptor blocking drugs in veterinary medicine. *Continuing Education*, 1984, **2**, 156-167.
- NILSVEDMYR, LENNART LUNDHOLM. The influence of an adrenergic  $\beta$ -receptor blocking agent on some of the metabolic effects of adrenaline in man. *Life Science*, 1967, **6**, 21-29.
- RUDLOFF Dr P. — Assessment of carazolol residues in edible tissues of pig. — Funktion der  $\beta$ -Blocker und ihre Bedeutung für die Veterinärmedizin.
- SEXTON N.L. Effects of training and propranolol on the physiological responses to exercise in the pony. *Dissertation Abstracts International B*, 1985, **46** (6), 1835-1836.
- SEXTON W.L. and ERICKSON H.H. Effect of propranolol on cardiopulmonary function in the pony during submaximal exercise. *Eq. Vet. J.*, 1986, **18** (6), 485-489.
- WACHTEL T.L., McCAHAN G.R. Contractile response of the spleen of miniature swine to intra-arterial infusion of epinephrine. *Lab. An. Science*, 1974, **24** (2), 329-334.
- WAGNER J.A., HORVATH J.M., DOHMS T.E. Cardiovascular, respiratory and metabolic adjustments to exercise in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 1977, **42** (3), 403-407.
- WILCKE J.A. The pharmacology of adrenergic drugs and their use in cardiac emergencies. *Canine practice*, 1981, **8** (6), 6-12.
- WYATT H.L., MITCHELL J.H. Influences of physical training on the heart of dogs. *Circul. Res.*, 1974, **35**, 883-889.



## SUMMARY

### **Physiological effects of different stress in dogs before and after $\beta$ -adrenergic blockade by the carazolol.**

The purpose of this experiment was to study (1) some cardio-vascular and metabolic effects of two different stress and (2) the modifications of these stress responses induced by a preventive administration of carazolol.

Five healthy beagle dogs were used. Firstly, a pharmacological stress was induced by an intravenous (IV) administration of epinephrine tartrate (1ug/kg). The  $\beta$ -adrenergic blockade was realised by an administration of carazolol (10ug/kg, IV). The changes in heart rate (HR), haematocrit, glycemia and blood gases were studied (1) to assess the stress-induced adjustments, (2) to study the effect of a  $\beta$ -adrenergic blockade on quiet resting dogs and (3) to estimate the efficiency of this blockade on the stress responses. Secondly, the dogs performed a standardized treadmill exercise, in order to produce a physiological stress. The adjustments to exercise on the one hand and the changes in these adjustments induced by a preventive administration of carazolol (10 ug/kg, I.M.) on the other hand were measured by the recording of the HR before, during and after the exercise.

Epinephrine tartrate induced significant changes of HR, haematocrit and glycemia. The  $\beta$ -blockade reduced significantly these changes ( $P < 0,01$ ). The exercise-induced increase of HR was also significantly reduced by the  $\beta$ -blockade ( $P < 0,01$ ). On the other hand, this blockade has no effects on the resting measured parameters.

This study suggests that  $\beta$ -blockade by the carazolol has no undesirable effects on resting dogs and that it prevents the cardio-vascular and metabolic effects of stress.