

Puis, nous administrons par voie I.V. du TKS-EP et nous enregistrons l'histamine avant et 3, 6, 9 et 15 minutes après. Les doses de TKS-EP testées ont été de 10, 15 et 25 mg/Kg.

2.2. Étude sur organe isolé :
Nous avons réalisé les courbes cumulatives d'un agent spasmogène quand il est associé à l'histamine. Les courbes de TKS-EP à 2,5, 10, 25 mg/Kg.

ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE DU T.K.S.

I — ACTION SUR LE BRONCHOSPASME *IN VIVO* ET EFFET SUR ORGANE ISOLE

par

A. RANDRIANTSOA et R. ANDRIANTSIFERANA

1. — INTRODUCTION :

S'inscrivant dans le cadre de la recherche du mécanisme d'action pharmacologique de l'extrait purifié (TKS-EP), cette étude a pour but de voir l'action de cet extrait sur le bronchospasme provoqué par l'histamine chez le cobaye *in vivo*, et son influence sur l'effet produit par divers agents spasmogènes (histamine, sérotonine, acétylcholine) sur *organe isolé*.

2. — MATERIEL ET METHODES :

2.1. Bronchospasme *in vivo* :

Nous avons utilisé des Cobayes multicolores mâles, pesant 350 à 400 g, anesthésiés à l'uréthane (solution à 10 % à raison de 1,8 ml par 100 g de poids vif).

Nous avons procédé à la canulation de la veine jugulaire pour l'administration par voie intra-veineuse des produits (I.V.).

Une canule à trachéotomie est posée sur l'animal et reliée, d'une part, à une pompe de Starling pour soutenir la respiration artificielle avec fréquence et débit constants, et d'autre part, à un manomètre à eau (« Bronchospasm transducer » de type 440 BASILE) qui sert à mesurer la variation de la résistance pulmonaire de l'animal (technique de KONZETT et ROSSLER). Ce manomètre est relié à un enregistreur de type 440 BASILE. Un animal sert d'abord à vérifier l'effet propre du TKS-EP.

Dans la manipulation proprement dite, nous commençons par enregistrer l'effet d'une injection d'histamine à 2,5 µg/Kg, répétée trois fois, pour avoir des réponses constantes dans le temps.

Puis, nous administrons par voie I. V. du TKS-EP et nous enregistrons l'histamine avant et 3, 6, 9 et 15 minutes après. Les doses de TKS-EP testées ont été de 10, 15 et 25 mg/Kg.

2.2. Etude sur organe isolé :

Nous avons réalisé les courbes cumulatives d'un agent spasmogène quand il est seul, et elles ont été répétées en présence de concentrations différentes de TKS-EP à $2,5 \cdot 10^{-3}$ g/ml et $5 \cdot 10^{-3}$ g/ml.

Pour la préparation des divers organes, nous avons suivi la technique générale de MAGNUS.

2.2.1. Iléon de Cobaye :

Avec une solution de Tyrode dans un bain à organe isolé de 20 ml, à 37° C, oxygéné avec 95 % de O_2 et 5 % de CO_2 , l'enregistrement des contractions isotoniques de l'iléon isolé de Cobaye a lieu au moyen d'un appareil de type UGO BASILE, avec une tension initiale de 1 g.

Nous avons employé comme agonistes :

– Histamine dihydrochloride (SIGMA),

– Sérotonine ou 5 Hydroxytryptamine chlorure (SIGMA).

2.2.2. Duodenum de Rat :

Nous avons utilisé le duodenum isolé de rat dans les mêmes conditions que précédemment, employant comme agoniste :

– acétylcholine chlorhydrate (SIGMA).

2.3. L'extrait purifié de (TKS-EP) :

Se présente sous forme d'extrait lyophilisé légèrement hygroscopique (sa conservation nécessite des précautions particulières).

3. – RESULTATS :

3.1. Bronchospasme in vivo :

D'abord l'extrait TKS-EP n'a pas d'effet propre sur la résistance pulmonaire de l'animal.

La figure 1 nous montre l'effet spasmodique produit par l'histamine seule et en présence de TKS-EP, chez le Cobaye anesthésié, en fonction du temps. Nous pouvons remarquer que :

– la courbe effet-dose de l'histamine est déplacée vers la droite en présence de TKS-EP, traduisant un effet antagoniste vis-à-vis du bronchospasme provoqué par l'histamine,

– l'antagonisme exercé par TKS-EP in vivo est dose-dépendant.

3.2. Organe isolé :

Les figures 2, 3 et 4 représentent les courbes effet-doses contracturantes des divers agonistes, seuls et en présence de TKS-EP à $2,5 \cdot 10^{-3}$ g/ml et $5 \cdot 10^{-3}$ g/ml.

— Le TKS-EP exerce *in vitro* un effet antagoniste vis-à-vis de la contraction produite par l'acétylcholine, la sérotonine et l'histamine. Cet effet se traduit par le déplacement parallèle des courbes effet-doses vers la droite.

— L'effet maximal produit par chaque agent contracturant est modifié (déprimé) en présence de TKS-EP, indiquant ainsi un effet antagoniste de type non compétitif.

4. — DISCUSSION :

Les résultats obtenus avec TKS-EP, aussi bien *in vivo* que sur organes isolés, montrent que cet extrait est capable d'antagoniser l'activité spasmodique des agents tels que l'histamine, la sérotonine et l'acétylcholine.

Cette activité antispasmodique semble *dépourvue de spécificité* parce qu'elle s'exerce sur divers types d'agents spasmogènes et sur différents organes. En effet, ces agonistes provoquent la contraction du muscle lisse par divers mécanismes : l'histamine par stimulation des récepteurs histaminiques ; la sérotonine par les récepteurs sérotoninergiques ; l'acétylcholine, par les récepteurs cholinergiques.

— Cet effet antispasmodique de TKS-EP *n'est pas du type compétitif*, car l'effet maximal de l'agoniste est déprimé en sa présence.

— Ces résultats nous font penser à un effet de TKS-EP s'exerçant au-delà de la liaison de l'agoniste avec son récepteur spécifique. Ce qui exclut un effet antihistaminique, antisérotoninergique ou anticholinergique typique de cet extrait.

— Nous pensons que l'effet antispasmodique de TKS-EP porte sur les événements qui prennent place entre l'interaction agoniste-récepteur et l'activation des protéines contractiles du muscle lisse.

Les résultats que nous avons obtenus avec l'extrait TKS-EP démontrent son activité antispasmodique *in vivo* et *in vitro*, et peuvent expliquer son utilisation en thérapeutique anti-asthmatique.

Figure 1: Effet antagoniste de TKS-EP en fonction du temps sur le bronchospasme provoqué par l'histamine chez le cobaye *in vivo* (n=3)

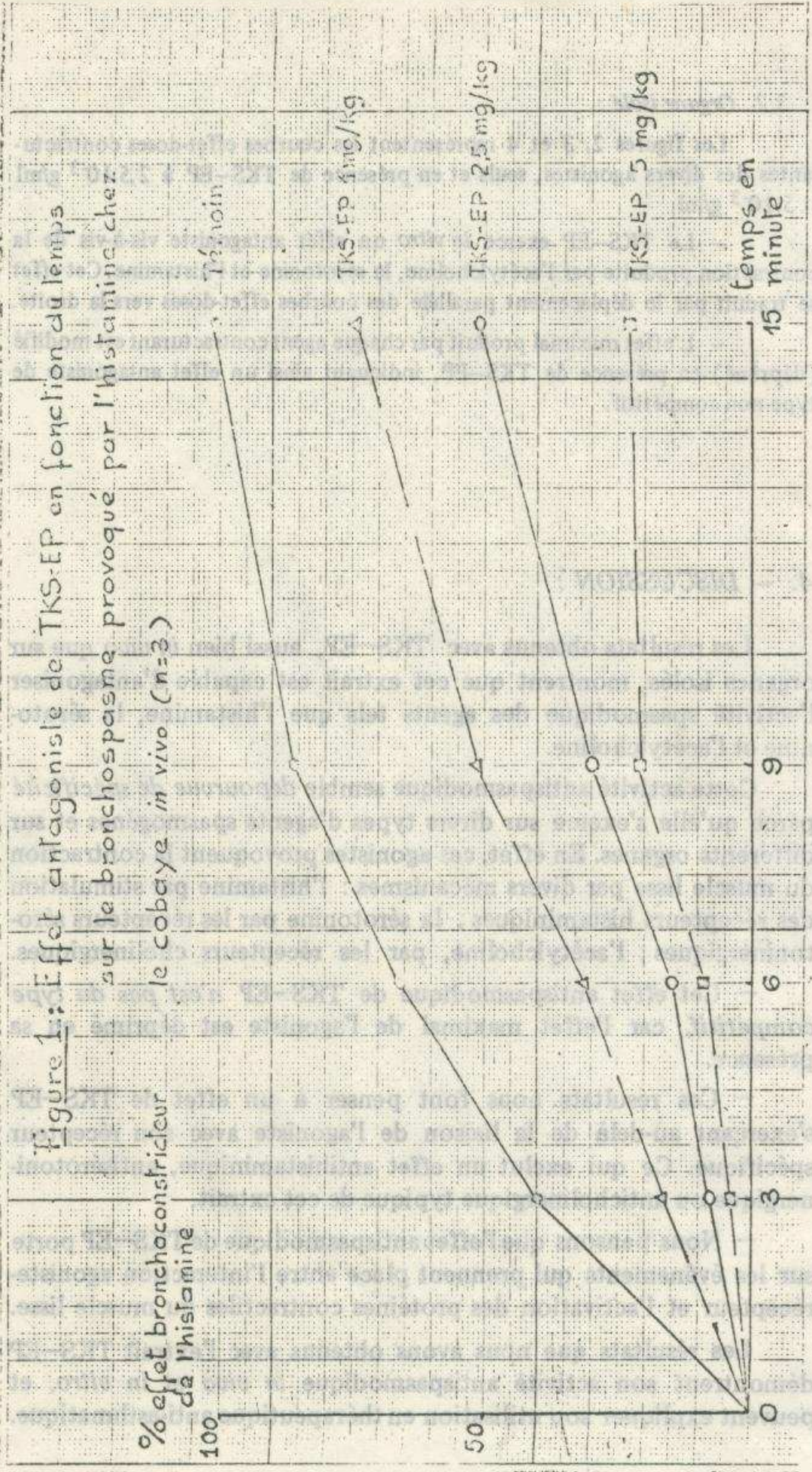


Figure 2, Courbes effet-doses de CÉTYLCHOLINE sur le duodenum isolé de rat, en absence et en présence de TKS-EP. (n=4)

Contraction

100

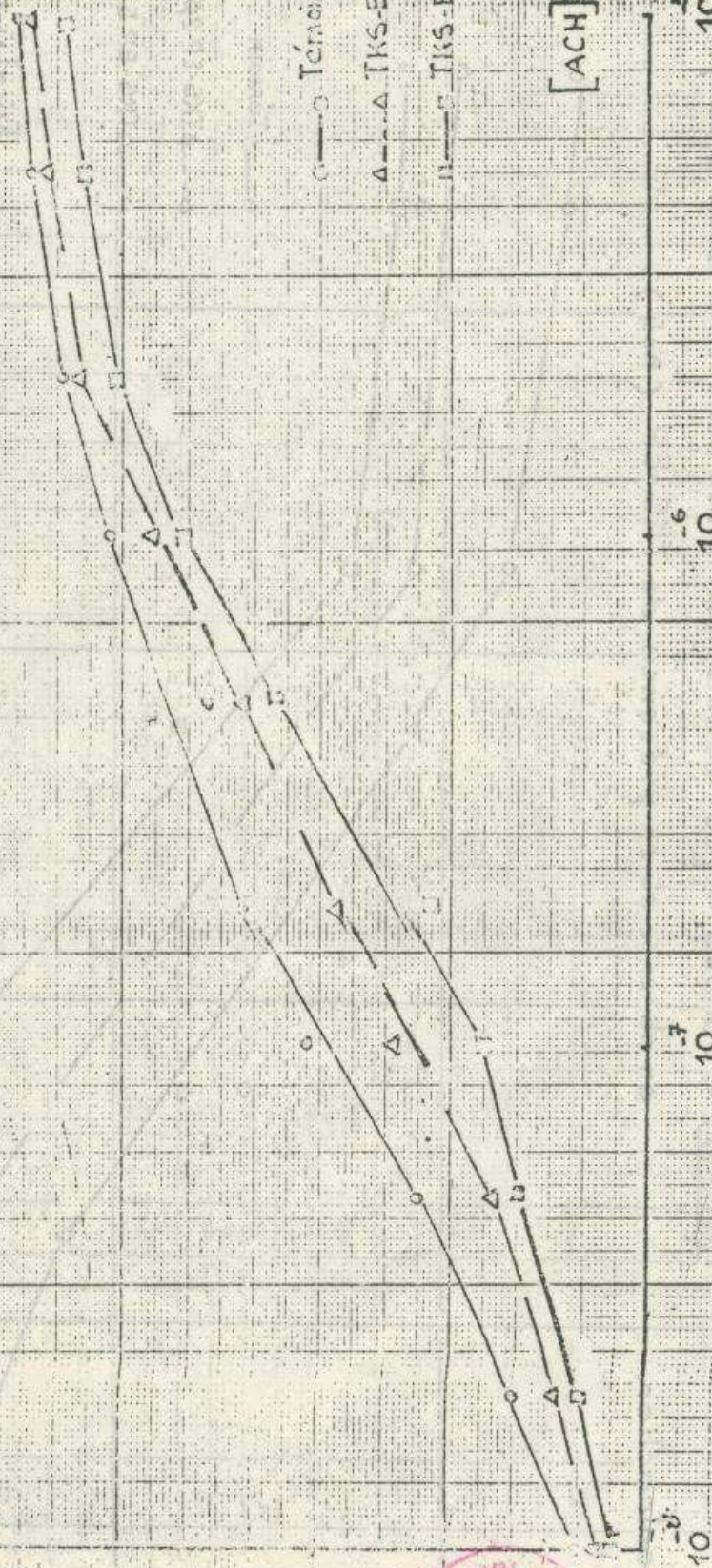
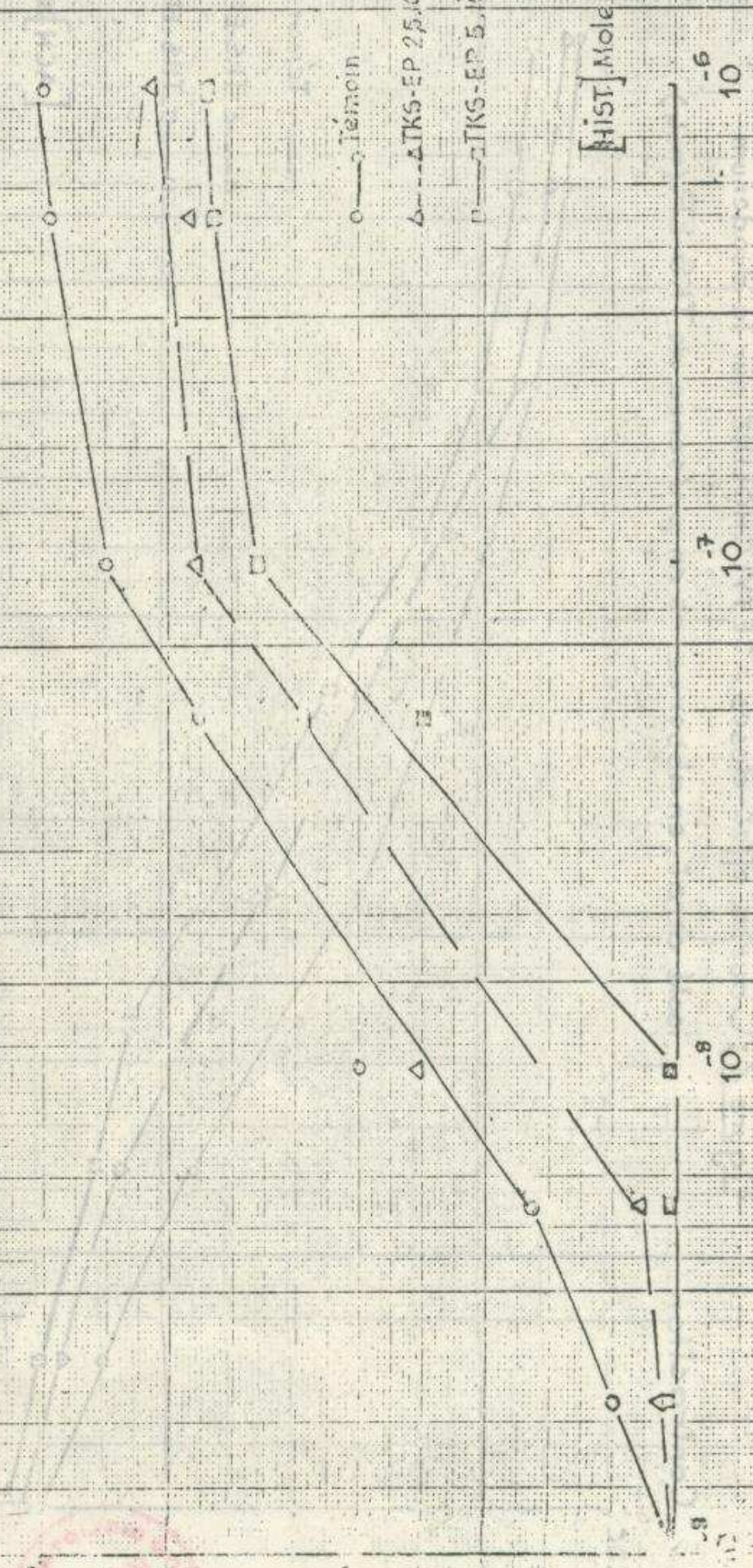


Figure 3: Courbes effet-doses HISTAMINE sur l'iléon isolé de cobaye en absence et en présence de TKS-EP (n=4)

100
 50
 0
 -50
 -100
 Contraction



- 20 -



[HIST] Mole

○ Témoin

△ TKS-EP 25.0 g/ml

□ TKS-EP 5.10 g/ml

10⁻⁶

10⁻⁷

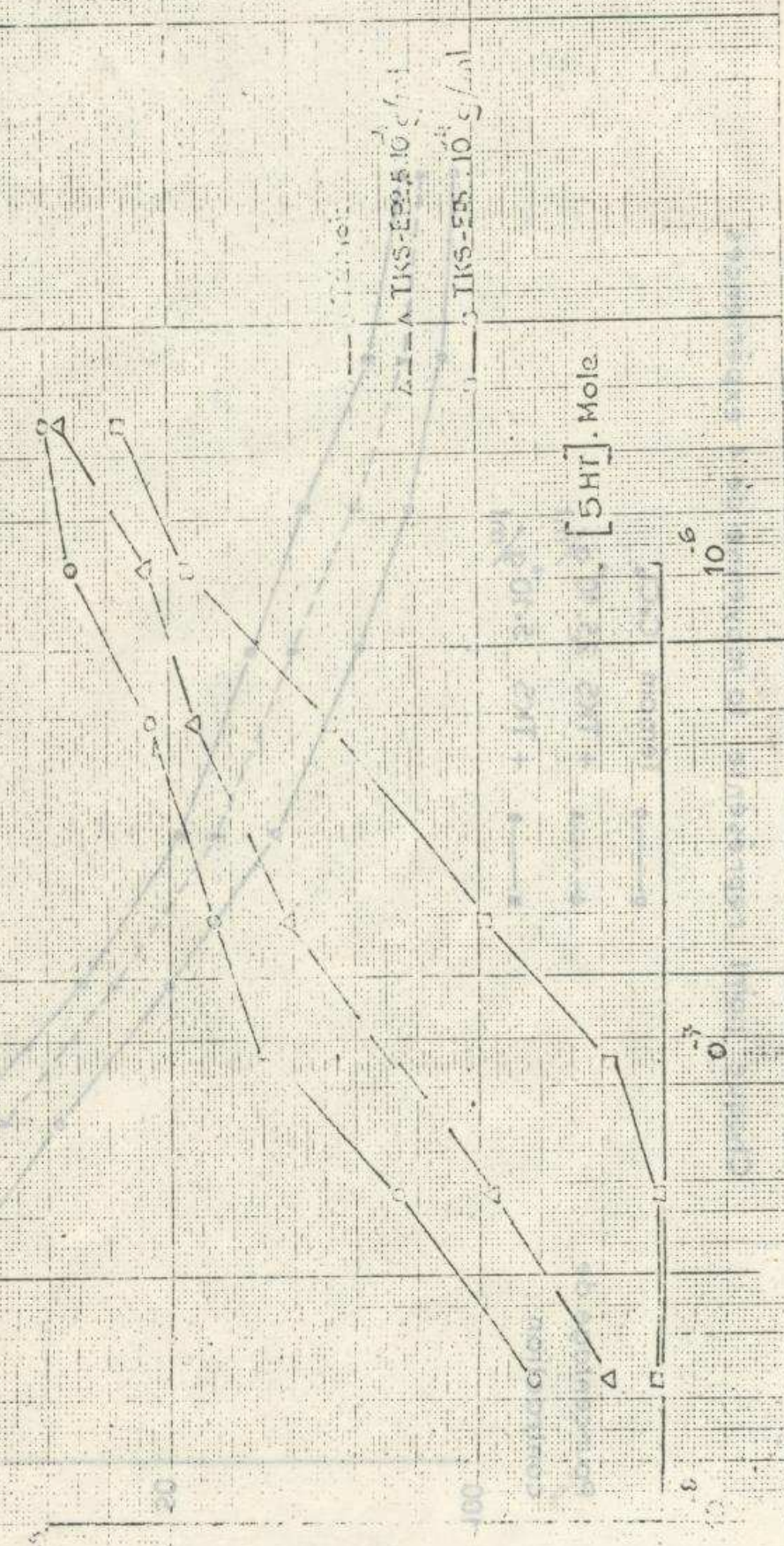
10⁻⁸

10⁻⁹

10₁ 10₂ 10₃ 10₄

Figure 4: Courbes effet-doses 5-HYDROXY-TRYPTAMINE sur l'iléon isolé
 la cobaye, en absence et en présence de TKS-EP (n=4)

Contraction



COBAYE EN PRÉSENCE ET EN ABSENCE DE TKS

LES COURBES EFFET-DOSAGE 5HT sur l'ILEON DE

Fig: 1 COURBES EFFET-DOSES Ca^{++} SUR L'ILEON DE COBAYE EN ABSENCE ET EN PRESENCE DE TKS
 Chaque point représente la moyenne de 4 expériences

