

Nous avons utilisé l'iléon isolé de Cobaye mâle, pesant en moyenne 300 g, monté dans une cuve de 30 ml contenant une solution physiologique de TYRODE à 33° C, sous une tension initiale de 1 g.

ACTIVITE PHARMACODYNAMIQUE DU T. K. S.

II - ACTION VIS-A-VIS DE L'ION Ca^{++}

Pour l'étude d'interaction de TKS-EP avec $BaCl_2$, nous avons administré l'agoniste à doses cumulatives dans le bain, allant de 1.10^{-4} à 1.10^{-2} g/ml ou 5.10^{-4} à 5.10^{-2} g/ml.

A. RANDRIANTSOA

L'interaction TKS-EP avec la contraction produite par du $CaCl_2$ a été réalisée sur l'iléon isolé et placé en milieu cobayé.

1. - INTRODUCTION :

Nos précédents résultats ont montré que l'extrait purifié du TKS-EP est capable d'antagoniser d'une façon non spécifique et non compétitive l'effet spasmodique produit par divers agents spasmogènes (histamine, sérotonine, acétylcholine).

Continuant le «screening» pharmacodynamique de cet extrait, nous avons étudié son action sur l'effet contractile produit par du Ca^{++} et par du $BaCl_2$ sur organe isolé.

En effet, il est actuellement démontré que le Ca^{++} participe à différentes fonctions cellulaires et joue un rôle activateur dans des phénomènes comme le couplage excitation-contraction au niveau du muscle lisse.

En 1947, HEILBURN et WIERCINSKY apportent la première confirmation expérimentale du rôle intracellulaire du Ca^{++} dans le phénomène contractile.

HURNITZ (1967), GODFRAIND et KABA (1969) montrent à l'aide de contraction de l'iléon isolé de Cobaye et de l'aorte de rat, qu'à la fois, le Ca^{++} extracellulaire et le Ca^{++} intracellulaire participent activement pour augmenter l'activité des éléments contractiles des tissus (ceci a été confirmé par DETH et VAN BREEMEN en 1977).

2. - MATERIEL ET METHODES :

Nous avons utilisé l'iléon isolé de Cobaye mâle, pesant en moyenne 300 g, monté dans une cuve de 20 ml contenant une solution physiologique de TYRODE à 33° C, sous une tension initiale de 1 g.

Les réponses contractiles de l'organe sont enregistrées à l'aide de capteur de type UGO BASILE, relié à un enregistreur de même marque.

Pour l'étude d'interaction de TKS-EP avec BaCl_2 , nous avons administré l'agoniste à des doses cumulatives dans le bain, allant de 1.10^{-4} à 1.10^{-2} M, seul et en présence de l'extrait à $2,5.10^{-4}$ g/ml ou 5.10^{-4} g/ml.

L'interaction TKS-EP avec la contraction produite par du CaCl_2 a été réalisée sur l'iléon isolé et placé en milieu dépolarisé riche en KCl.

Le protocole expérimental est le suivant :

Le fragment d'intestin est d'abord incubé pendant 45 mn dans une solution normale de TYRODE. Puis, cette solution est remplacée par une solution ne contenant pas de Ca^{++} et dont la composition est la suivante en g/l : NaCl 1,58 ; NaHCO_3 1,26 ; KCl 7,46 ; MgCl_2 0,25 et glucose 1,98, dans laquelle on a ajouté des concentrations cumulatives de CaCl_2 (Calcium chlorure cristallisé, LABOSI) allant de 5.10^{-4} à 5.10^{-2} M, dans le but d'avoir une courbe dose-effet contractile.

Après 2 courbes effet-doses témoins (CaCl_2 seul), on répète la même expérience 3 minutes après avoir injecté du TKS-EP à $2,5.10^{-4}$ g/ml ou 5.10^{-4} g/ml dans le bain.

3. - RESULTATS :

La figure 1 nous montre les courbes effet-doses contracturantes de CaCl_2 en absence et en présence de 2 doses de TKS-EP $2,5.10^{-4}$ g/ml en milieu dépolarisé, riche en KCl.

Nous pouvons voir sur cette figure que la contraction produite par l'influx transmembranaire de Ca^{++} est antagonisée par le TKS-EP.

Sur la figure 2, on peut remarquer que l'effet contractile provoqué par BaCl_2 est antagonisé, d'une façon dose-dépendante, par l'extrait TKS-EP.

Comme vis-à-vis du CaCl_2 , l'effet antagoniste de TKS-EP sur BaCl_2 semble être du type non compétitif car, bien qu'on observe un déplacement parallèle des courbes effet-doses BaCl_2 vers la droite, l'effet maximal est modifié en présence de TKS-EP.

4. — DISCUSSION :

Nos résultats montrent que l'extrait TKS-EP est capable d'antagoniser non compétitivement la contraction induite par l'addition d'ions Ca^{++} à un muscle lisse placé dans un milieu dépolarisant riche en KCl .

On pourrait penser à un effet direct de cet extrait sur l'influx transmembranaire de Ca^{++} . Mais comme il s'agit de préparation dépolarisée, on pense plutôt à un effet à l'intérieur de la cellule.

Effectivement, les résultats concernant l'interaction de TKS-EP avec la contraction produite par BaCl_2 dans une solution physiologique normale, qui est strictement du type non compétitif, montre d'une part, que le TKS-EP, qui est un extrait anti-bronchoconstricteur, n'interagit pas avec la libération du Ca^{++} stocké dans des sites membranaires, et d'autre part, que cet extrait agirait par l'interaction avec l'ion Ca^{++} (interaction du type complexation de l'ion) dans le compartiment intracytoplasmique, tendant ainsi à diminuer sa concentration intracellulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. DETH et C. VAN BREEMEN,
Membrane Biol., 1977, 30, 363-380.
2. T. GODFRAIND et A. KABA,
Arch. Int. Pharmacodyn., 1969, 178, n° 2.
3. L.V. HEILBURN et F.J. WIERCINSKY,
J. Cell. comp. Physiol., 1947, 29, 15.
4. L. HURWITZ, P.D. JOINER and VON HAGEN,
Amer. J. Physiol. 1967, 213, 5.

Fig:2 COURBES EFFET-DOSES $BaCl_2$ SUR L'ILEON DE COIBAYE EN ABSENCE ET EN PRESENCE DE TKS

Chaque point représente la moyenne de 4 expériences

