

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE DE L'ACTIVITE DU T. K. S. SUR LE SYSTEME NERVEUX

J. A. ANDRIANTSIMBA * et R. ANDRIANTSIFERANA

Aux mois d'octobre et novembre 1984, l'un de nous * a effectué un stage dans le Service de Psychopharmacologie des Laboratoires P. FABRE à Castres (France), sous la direction technique du Docteur A. STENGER, Expert Pharmacologue et Toxicologue, dans le cadre du projet 4 100.060.35.25. CNRP du F.E.D.

Ce stage a été principalement axé sur l'acquisition des techniques de screening, en neuro-pharmacologie, des produits psychotropes.

A son retour à Madagascar, nous avons appliqué l'une de ces techniques à l'étude du T.K.S., travaillé depuis quelques années au C.N.R.P.

I - METHODE :

C'est le test d'IRWING (2), qui est essentiellement une étude qualitative des modifications du comportement des souris. Mais il permet aussi :

- la détermination de la DL_{50} approximative ;
- la détermination de la DMA_{50} (la dose la plus basse provoquant les signes réactionnels chez 50% des souris en expérience) ;
- la détermination du rapport DL_{50}/DMA_{50} , c'est-à-dire, le coefficient pharmacologique.

II - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

L'étude a porté sur des souris de notre animalerie, des deux sexes, pesant 22 ± 2 g, disposant de nourriture et de boisson ad libitum.

Le TKS-EP est administré en solution aqueuse par voie I.P. à raison de 1 ml/100 g, à des doses allant de 1 mg/Kg à $30 \cdot 10^3$ mg/Kg, suivant une progression logarithmique.

Chaque lot, dont un témoin recevant le véhicule, comporte quatre souris.

III – RESULTATS :

La détermination de la dose létale 50 (DL₅₀) a été effectuée suivant la technique de Thomson et Weil (4).

Par voie I.P., la DL₅₀ approximative de TKS-EP est de 5,62 g/Kg (entre 3,37 et 9,38). Les troubles surviennent très rapidement après l'injection. Ils sont nets et consistent en :

- une accélération de la respiration, suivie d'une hyperexcitation au toucher,
- une ataxie avec chute des animaux sur le côté.

2 à 4 minutes après l'injection, la respiration diminue nettement et les animaux commencent à être asphyxiés. Cette asphyxie provoque chez les animaux des secousses convulsives, des bonds, et entraîne la mort.

A la dose de 3 g/Kg : les troubles cités ci-dessus ont disparu, sauf l'hyperexcitation au toucher qui persiste jusqu'à la 30^e minute après l'injection. Cependant, à cette même dose, d'autres symptômes apparaissent tels que :

- l'hypothermie (on a pu enregistrer une baisse moyenne de 4° C de la température rectale). La température redevient normale 5 heures après l'injection ;
- la contorsion abdominale (chez 75% des animaux traités) ;
- des grattements et une toilette excessive de la partie abdominale (chez 50% des animaux traités) ;
- l'irritation au moindre contact chez certaines souris. Toutefois, ce trouble demeure modéré et est de courte durée.

A partir de 1 heure après l'injection, les animaux sont en hypoactivité ; on a observé aussi de la piloérection mais d'intensité faible.

A 1 g/Kg : l'hyperexcitation au toucher existe toujours. L'hypothermie (en moyenne -2° C par rapport à la température initiale) s'installe à la 15^e minute après l'injection et dure environ 2 heures. La contorsion abdominale n'est observée que chez 25% des animaux, il en est de même pour les grattements et le toilettage.

A la dose de 300 mg/Kg : les troubles observés sont les mêmes que ceux enregistrés avec la dose précédente, mais atténués.

A 100 mg/Kg : le seul trouble observé est la baisse de la température rectale de l'ordre de -1° C en moyenne.

Pour les doses 30, 10, 3 mg/Kg : on a pu remarquer une hyperactivité modérée.

Le tableau suivant récapitule l'ensemble de ces réactions.

Symptômes observés	Doses mg/Kg								
	1	3	10	30	100	300	1 000	3 000	10 000
Hyperactivité		+	+	+					
Hyperexcitation						+	+	++	
Convulsion									+++
Ataxie									++
Perte de réflexe d'agrippement									++
Perte de réflexe de redressement									+++
Grattements et toilettage (mouvements stéréotypés)						+	+	++	
Hypoactivité								++	
Piloérection							+	++	
Contorsion abdominale						+	+	++	
Hypothermie					+	+	++	+++	
Respiration augmentée									+++

+ : Réponse faible

++ : Réponse nette

+++ : Réponse forte

Il montre que sur le plan nerveux, les premiers signes réactionnels apparaissent entre 3 et 10 mg/Kg. Mais ils ne sont nets qu'au-delà de 1 g/Kg. La DL₁₀₀ apparaît à 10 g/Kg.

IV – DISCUSSIONS :

– D'après ce test, le coefficient pharmacologique du TKS-EP est de l'ordre de 1 000.

– Les signes de réaction nerveuse n'apparaissent qu'aux doses qui approchent de la DL₅₀. Donc, ce sont déjà des signes de toxicité. D'ailleurs,

ils se rapportent d'emblée à l'ensemble du système nerveux (système nerveux central, comportement, système nerveux organo-végétatif).

— Le T.K.S. n'a donc pas d'effet psychotrope à proprement parler.

— Dans une précédente note (5), nous avons vu que c'est à 5 mg/Kg que le TKS-EP réduit de l'ordre de 80 p. 100 le bronchospasme provoqué par l'histamine chez le Cobaye in vivo.

— Et l'expérimentation clinique (1, 3, 4, 6) a fixé la dose thérapeutique efficace entre 6 mg/Kg et 12 mg/Kg.

Ces différentes approches donnent toutes le même ordre de grandeur de dose efficace, que ce soit chez l'Homme, le Cobaye ou la Souris. Ce qui semble en faveur de la même forme de métabolisation. Et cette dose est le millième de la DL₅₀.

Tout ceci montre la grande innocuité du TKS-EP.

+++	++	+								
++	+									
++	+									
++	+									
+++	++	+								
+++										

+++ : Réponse forte
 ++ : Réponse nette
 + : Réponse faible

Il montre que sur le plan nerveux les premiers signes réactionnels apparaissent entre 3 et 10 mg/Kg mais ils ne sont nets qu'à 1 g/Kg. La DL₅₀ apparaît à 10 g/Kg.

IV - DISCUSSION :

— D'après ce test le coefficient pharmacologique du TKS-EP est de l'ordre de 1 000.

— Les signes de réaction nerveuse n'apparaissent qu'aux doses qui approchent de la DL₅₀ (dans ce sont déjà des signes de toxicité d'ailleurs).

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRIANARISOA A., RANDRETSA M.R., RASOLONJATOVO M. et Madame SHAFFNER-RAZAFINDRAHABA.
Expérimentations cliniques du T.K.S. sur l'asthme bronchique : Evaluation de l'efficacité et de la tolérance chez l'adulte et chez l'enfant : 144 cas.
Arch. C.N.R.P. Madagascar, 1984, 3, 117-126.
2. IRWING S.
Comprehensive observational assessment : Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.
Psychopharmacologia (Berl.), 1968, 13, 222-257.
3. RANAIVO-HARIMANANA L.
Essai d'identification des propriétés thérapeutiques du TKS et du RP 009 dans l'asthme, en attitude pragmatique.
Arch. C.N.R.P. Madagascar, 1985 (sous presse). 5 (sous presse).
4. RANDRETSA M.R., RASOLONJATOVO M., ANDRIANARISOA A. et Madame SHAFFNER-RAZAFINDRAHABA.
Etude clinique en essai ouvert de l'activité anti-asthmatique du T.K.S. (à propos de 93 cas adultes).
Arch. C.N.R.P. Madagascar, 1984, 3, 81-102.
5. RASOLONJATOVO M., ANDRIANARISOA A., RANDRETSA M.R. et Madame SHAFFNER-RAZAFINDRAHABA.
Essai thérapeutique en double aveugle : TKS-Eprozinol (Eupneron) dans l'asthme de l'enfant.
Arch. C.N.R.P. Madagascar, 1984, 3, 103-116.
6. THOMSON et WEIL.
Biometrics, 1952, 8, 249.

