

Étifoquine : pharmacologie comportementale

M. Verleye

Biocodex, Département de Pharmacologie, Centre de Recherche, Zac des Mercières, 60200 Compiègne

MOTS CLÉS

Stress, GABA_A,
Hyperthermie,
Vidange gastrique,
Freezing,
Corticolibérine (CRF),
Étifoquine, Rat, Souris

Résumé Anxiolytique de la classe des benzoxazines, l'étifoquine exerce une action régulatrice neurovégétative. Deux études cliniques ont montré que l'étifoquine est efficace dans le traitement du Trouble de l'Adaptation avec Anxiété. Compte tenu de la diversité des pathologies liées à l'anxiété et associées ou non à diverses manifestations neurovégétatives, nous nous sommes intéressés aux effets comportementaux de l'étifoquine dans des modèles animaux, en particulier lorsque l'animal soumis à un stimulus stressant présente des signes neurovégétatifs exacerbés autres que ceux d'origine cardiovasculaire.

Dans un premier temps, les effets de l'étifoquine ont été évalués dans un modèle d'hyperthermie de stress chez le rat. La manipulation de cet animal provoque une élévation de la température rectale correspondant à un état d'anxiété anticipatoire. Toujours chez le rat, l'étifoquine a été évaluée au cours d'une épreuve de peur conditionnée au cours de laquelle un stimulus plus stressant que constitue la présentation de chocs électriques inévitables et désagréables a été appliqué. En réponse à ce stress, le comportement de sidération ou « freezing » et l'amplitude de la motricité colique quantifiée par l'enregistrement de l'activité myo-électrique ont été mesurés.

Dans un deuxième temps, étant donné l'importance du rôle joué par la corticolibérine ou CRF, neurohormone et/ou neurotransmetteur hypothalamique, dans la coordination et la médiation des réponses neurovégétatives face au stress, nous avons utilisé un modèle de souris dans lequel l'administration intracérébrale de CRF mime un état de stress important se traduisant par une réduction de la vidange gastrique d'un repas solide. Les effets de l'étifoquine ont été évalués dans ce modèle. Dans chaque expérience, une benzodiazépine (le bromazépam ou le diazépam) a été choisie comme contrôle positif.

L'élévation de la température rectale consécutive à la manipulation est significativement réduite en présence d'étifoquine (50 mg/kg). De même, l'étifoquine diminue significativement et de manière dose-dépendante (12,5-50 mg/kg) la durée du comportement de sidération ou « freezing » suite à la présentation de chocs électriques inévitables. De manière concomitante, ce même stimulus induit une augmentation du nombre de signaux myo-électriques au niveau du colon que l'étifoquine réduit de manière significative. Chez la souris, le CRF, administré par voie centrale (0,35 µg/animal), réduit la vidange gastrique d'un repas solide. Cet effet du CRF est antagonisé de manière dose-dépendante par l'étifoquine.

Cet ensemble de résultats montre que l'étifoquine réduit l'amplitude de manifestations neurovégétatives en réponse à un stimulus stressant d'intensité variable, comme par exemple l'hyperthermie, l'accroissement de la motricité du côlon ou la réduction de la vidange gastrique. Les propriétés anxiolytiques de l'étifoquine s'exercent donc à la fois sur les versants comportemental et végétatif. Ces résultats constituent une base pour l'évaluation de ce médicament chez des patients anxieux dont les manifestations du système nerveux autonome constituent des symptômes pathologiques.

* Auteur correspondant.

E-mail : m.verleye@biocodex.fr

L'auteur est membre du Département de Pharmacologie, Centre de Recherche Biocodex.

KEYWORD

Stress, GABA_A,
Hyperthermia,
Gastric emptying,
Freezing,
Corticoliberin (CRF),
Etifoxine, Rat, Mouse

Abstract Etifoxine, a benzodiazepine anxiolytic, exerts an autonomic regulatory activity. Two clinical studies have shown that etifoxine is effective in the treatment of adjustment disorder with anxiety. In view of the diversity of disorders associated with anxiety, with or without various autonomic manifestations, we were interested in the behavioural effects of etifoxine in animal models, particularly when animals exposed to stressful stimuli exhibit exaggerated autonomic signs other than those of cardiovascular origin.

The effects of etifoxine were first evaluated in a stress-induced hyperthermia model in the rat. Manipulation of this animal causes an elevation of rectal temperature corresponding to a state of anticipatory anxiety. Again in the rat, etifoxine was evaluated in a conditioned fear test during which a more stressful stimulus constituted by the presentation of unavoidable, unpleasant electric shocks was applied. Behavioural blockade or freezing in response to this stress and the amplitude of colonic motor activity quantified by recording myoelectrical activity were measured.

Subsequently, given the importance of the role played by corticoliberin or CRF, a hypothalamic neurohormone and/or neurotransmitter, in the co-ordination and mediation of autonomic responses to stress, we used a mouse model in which intracerebral administration of CRF mimics a major stress state, evidenced by a reduction in gastric emptying of a solid meal. The effects of etifoxine were evaluated in this model. A benzodiazepine (bromazepam or diazepam) was chosen as a positive control in each experiment.

The elevation of rectal temperature following manipulation is significantly reduced in the presence of etifoxine (50 mg/kg). Likewise, etifoxine significantly and dose-dependently (12.5-50 mg/kg) reduces the duration of behavioural blockade or freezing following the application of unavoidable electric shocks. At the same time, the same stimulus causes an increase in the number of myoelectrical signals in the colon, which are significantly reduced by etifoxine. In the mouse, centrally administered CRF (0.35 µg/animal) reduces gastric emptying of a solid meal. This effect of CRF is dose-dependently antagonised by etifoxine.

This series of results shows that etifoxine reduces the amplitude of autonomic manifestations in response to a stressful stimulus of variable intensity, such as hyperthermia, increased colonic motor activity or reduced gastric emptying. The anxiolytic properties of etifoxine are therefore exerted on both the behavioural and the autonomic aspects. These results provide a basis for evaluating this drug in anxious patients in whom autonomic nervous system manifestations constitute pathological symptoms.

Introduction

La physiopathologie des troubles de l'anxiété est sous-tendue à la fois par des facteurs génétiques à l'origine d'une plus grande vulnérabilité, et par des facteurs environnementaux [6, 27]. Les troubles de l'anxiété se manifestent par des réponses perturbées ou inadaptées face à une situation désagréable ou stressante [13]. Une situation stressante (ou stress) correspond à une stimulation ponctuelle, menaçante ou non qui déclenche un ensemble de réactions non spécifiques de l'organisme impliquant des réponses neuro-nales, neuroendocrines, métaboliques et comportementales. Ces réponses constituent le syndrome général d'adaptation au stress décrit pour la première fois par Selye [21] et qui permet à un organisme de faire face au stress ou stresser de manière plus ou moins adaptée [21]. Chez l'Homme, l'anxiété élevée s'accompagne généralement de modifications du fonctionnement du système nerveux autonome telles l'accélération du rythme cardiaque accompagnée de palpitations, une sudation excessive [9], une élévation de la température corporelle et des troubles du fonctionnement gastro-intestinal [14]. Chez l'animal, et chez le rongeur plus précisément, une situation menaçante induit l'apparition de signes physiologiques et comportementaux identiques [5] dont la finalité est d'adopter une stratégie la plus efficace possible dans le but d'y échapper. Toutefois, l'exposition prolongée ou répétée à un agent stressant peut induire un hyperfonctionnement du système

nerveux autonome conduisant à un état pathologique constituant les troubles de l'anxiété. Le traitement pharmacologique des troubles de l'anxiété est dominé par l'administration de molécules qui agissent principalement sur la transmission gabaergique telles les benzodiazépines [15]. Toutefois, ces substances sont susceptibles de provoquer des effets secondaires gênants tels la sédation, les troubles mnésiques et la dépendance. Dans le traitement d'une forme d'anxiété comme l'anxiété réactionnelle, l'éitifoxine constitue une alternative à l'utilisation des benzodiazépines. En effet, il a été montré que cette molécule présente une activité de type anxiolytique dans de nombreux modèles animaux [3, 20] et est efficace dans le traitement du trouble de l'adaptation avec anxiété chez l'Homme [22, 16]. De plus, l'éitifoxine est dépourvue des effets secondaires observés classiquement sous benzodiazépines [16].

Dans le but de préciser les effets de l'éitifoxine vis-à-vis de signes neurovégétatifs accompagnant un état de stress, nous avons utilisé dans un premier temps un modèle rat dans lequel l'élévation de la température corporelle consécutive à la manipulation de l'animal est mesurée [23]. Cette variation de la température rectale dans cet état de stress, qualifié de léger, constitue un modèle de peur ou d'anxiété anticipatoire [4, 8]. Toujours chez le rat, l'éitifoxine a été évaluée au cours d'une épreuve de peur conditionnée au cours de laquelle un stimulus plus stressant constitué par la présentation de chocs électriques inévitables, a été appliqué [23]. En réponse à ce stimulus, le com-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4182956>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4182956>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)