

Article original

Rythmes circadiens des effets toxiques d'un antihistaminique H₁ : la cétirizine chez la souris

Circadian rhythms in toxic effects of histamine antagonist cetirizine in mice

D. Dridi ^{a,*}, M. Ben Attia ^b, A. Reinberg ^c, N.A. Boughattas ^a

^a Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine, 5019 Monastir, Tunisie

^b Unité d'écotoxicométrie, chronobiométrie et biomodélisation, laboratoire de biosurveillance de l'environnement, faculté des sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie

^c Laboratoire de chronobiologie, Fondation A. Rothschild, 29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

Reçu le 13 mai 2004 ; accepté le 9 juillet 2004

Disponible sur internet le 12 août 2004

Résumé

La cétirizine est un antihistaminique H₁ de seconde génération, largement utilisé en clinique pour ses propriétés antiallergiques.

But de l'étude. – Voir, si la survie et la toxicité neurocomportementale (ataxie) dépendent du temps d'administration de la cétirizine.

Matériels et méthodes. – Un total de 240 souris mâles Swiss albinos âgées de dix semaines ont été synchronisées, durant trois semaines, 12 heures de lumière (phase de repos)/ 12 heures d'obscurité (phase d'activité). Différentes doses de cétirizine ont été administrées, par voie orale, à un temps fixe de la journée, afin de déterminer les doses sublétales (DT₅₀) et létales (DL₅₀), qui sont respectivement, 55 ± 0,35 mg/kg et 750 ± 0,40 mg/kg. Six stades circadiens d'administration orale (1, 5, 9, 13, 17 et 21 heures Après le Début de la Lumière, h.ADL) ont été choisis pour étudier le rythme de survie et de toxicité neurocomportementale. **Résultats.** – La survie dépend significativement du moment d'administration ($\chi^2 = 16,73$; $p < 0,001$). L'administration du médicament à 17 h.ADL montre un taux de survie de l'ordre de 83,3 % tandis que son administration à 5 h.ADL présente seulement un taux de 23,25 % de survie. Les analyses par Cosinor révèlent, pour la survie, un rythme circadien (période ≈ 24 heures) statistiquement significatif. Le moment de faible ataxie (20 %) est localisé à 5 h.ADL ; tandis que le moment de forte ataxie est situé à 17 h.ADL (88 %). Les analyses par Cosinor révèlent, pour l'ataxie, un rythme circadien statistiquement significatif.

Conclusion. – Nos résultats montrent que le maximum de tolérance est observé lorsque la cétirizine est administrée au milieu de la phase d'obscurité (activité) de la souris, mais elle est accompagnée de quelques effets indésirables : ataxie et hyperthermie. Ainsi, la prise en compte de l'heure d'administration de la cétirizine permettrait un meilleur contrôle des maladies allergiques.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Cetirizine is a second generation histamine H₁ receptor antagonist used to provide symptomatic relief of allergic signs caused by histamine release. The aim of the study was to learn whether the survival and the motor incoordination (ataxia) side effect of cetirizine administration is dosing time-dependent.

Materials and methods. – A total of 240 male Swiss mice, 10 weeks of age were synchronized for 3 weeks by 12 h light (rest span)/12 h dark (activity span). Different doses of cetirizine were administered orally at fixed times during the day to determine both the sublethal (TD₅₀) and lethal (LD₅₀) doses, which were, respectively, 55 ± 0.35 and 750 ± 0.40 mg/kg. In the chronotoxicologic study a single dose of cetirizine (DL₅₀) was administered to comparable groups of animals at six different circadian stages [1, 5, 9, 13, 17, 21 h after light onset (HALO)].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dadou1us@yahoo.com (D. Dridi).

Results. – The survival was statistically significant dosing time-dependent ($\chi^2 = 16.73$; $P < 0.001$). Drug dosing at 17 HALO resulted in 83.3% survival rate whereas drug dosing at 5 HALO was only 23.25%. Cosinor analysis revealed a statistically significant circadian (period ≈ 24 h) rhythmic component in survival. Lowest (20%) and highest (88%) ataxia occurred when cetirizine was administered, respectively, at 17 and 5 HALO. Cosinor analysis revealed a statistically significant circadian (period ≈ 24 h) rhythmic component in ataxia.

Conclusion. – Our results reveal that the best safety is shown when cetirizine is administered in the middle of the dark (activity) span of the mice, since it produces some side effects: ataxia and hyperthermia. Taking into account of the hour administration of cetirizine, improves treatment efficacy and permit the best control of allergic diseases.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cétirizine ; Survie ; Température rectale ; Ataxie ; Chronotoxicité

Keywords: Cetirizine; Survival; Rectal temperature; Ataxia; Chronotoxicity

1. Introduction

La chronobiologie est une discipline relativement récente ; elle s'est remarquablement développée depuis environ quatre décennies dans plusieurs domaines, en particulier en pharmacologie, et dans ses applications thérapeutiques [1–3]. Du fait de l'existence des rythmes biologiques, les effets désirés des médicaments peuvent varier selon l'heure ou le rythme de leur administration [4–6]. La chronopharmacologie a permis l'optimisation thérapeutique des agents anticancéreux [7–12], ainsi que plusieurs autres classes de médicaments, entre autres les antihistaminiques H₁ (anti-H₁) [13–15]. Les anti-H₁ constituent une classe de médicaments très largement utilisée en clinique dans le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées : urticaire [16] ou muqueuses : rhinite, rhume des foins, conjonctivite [17]. Elle présente cependant, et surtout après un traitement au long cours, des effets indésirables sévères tels que : les effets centraux de type dépressif [18–19], les incidents urogénitaux, les problèmes musculaires et squelettiques, les troubles sanguins et les effets cardiotoxiques, entre autres [20–21].

Le but de ce présent travail est de montrer l'importance de la dimension temporelle en toxicologie, suite à l'étude expérimentale d'un anti-H₁ utilisé comme antiallergique : la cétirizine. Ainsi, la détermination du moment de moindre toxicité (chronotolérance), va permettre d'optimiser l'utilisation thérapeutique de ce médicament et de limiter la toxicité engendrée par son usage abusif. Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la chronotolérance de la cétirizine, estimée par les indices suivants : température rectale, survie et toxicité neurocomportementale (ataxie).

2. Matériels et méthodes

2.1. Animaux et synchronisation

Deux cent quarante souris mâles Swiss albinos âgées de dix semaines de même poids corporel (30 g) ont été synchronisées, par un cycle de lumière–obscurité (D/L : 12/12, L de 7.00 heures à 19.00 heures) durant trois semaines. Ces animaux ont été placés dans des cages en polycarbonate, à

raison de cinq souris par cage avec libre accès à l'alimentation et à l'eau. L'alimentation est une provende pour rongeurs, fabriquée à partir d'orge, de soja et du son. La température de la pièce est maintenue à 22 °C. Six stades circadiens d'administration orale (1, 5, 9, 13, 17 et 21 heures Après le Début de la Lumière, h.ADL) ont été choisis pour étudier le rythme de survie et d'ataxie. À chaque stade circadien correspond seulement un lot de 15 souris traitées et de cinq souris témoins. Comme dans toute étude chronobiologique, la vérification de la synchronisation circadienne des animaux fait appel à la mesure d'une ou de plusieurs variables simples et fiables telles que la température rectale.

2.2. Médicament et technique du gavage

La cétirizine appartient à la classe des pipérazinés. Ce dérivé carboxylé de l'hydroxyzine est dénommé chimiquement : acide 4-chlorophényl phénylméthyl-1-pipérazinylethoxyacétique. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline soluble dans l'eau, insoluble dans l'acétone.

Chaque étude (survie et ataxie) a fait appel à un groupe témoin, composé de 30 souris (5 souris/stade circadien) et d'un groupe traité formé de 90 souris (15 souris/stade circadien). Pour chaque lot de souris (5 témoins + 15 traitées), l'administration est donc unique et non répétée et n'a lieu qu'au stade circadien correspondant.

Le volume administré à toutes les souris est constant égal à 10 ml/kg. L'eau bidistillée (solution contrôle) et la cétirizine ont été administrées par voie orale, c'est-à-dire par gavage, grâce à une seringue adaptée à cet effet.

2.3. Variables étudiées

2.3.1. Température rectale

Elle est mesurée par un thermomètre JLT30 équipé de sonde flexible. Pour chaque lot (15 traités + 5 témoins), la mesure de la température rectale est unique au cours du nyctémère et n'a lieu qu'au stade circadien correspondant. Le rythme circadien (24 heures) de référence est généralement obtenu après trois semaines de synchronisation. Lors de l'étude de la survie, la prise de la température rectale a concerné les survivants et s'est poursuivie jusqu'au jour 15 après traitement.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9366739>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9366739>

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