

546



1^{er} journée d'étude
5 mai 1975

Les tranquillisants dans le dopage des chevaux de course

par le Professeur J.-M. JOUANY
Laboratoire de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Paris

On groupe sous le nom vulgaire de « tranquillisants » une série de composés chimiques dits Psycholeptiques **Thymoleptiques**, déprimant les fonctions thymiques (qui règlent les sentiments et les passions). Les Thymoleptiques sont séparés en deux groupes : les **Neuroleptiques** (type chlorpromazine), les **Tranquillisants** (type méprobamate).

L'aspect biochimique de la maladie mentale, de plus en plus exploré depuis ces dernières années, a paru extrêmement prometteur. Ralph Gérard a pu dire : « Derrière chaque idée tordue, il y a une molécule tordue ! » L'étude systématique du fonctionnement du système nerveux central a permis de mettre en évidence l'importance capitale de la balance entre les différents médiateurs chimiques (acétylcholine, adrénaline et nor-adrénaline, sérotonine, histamine), et les répercussions végétatives que cela peut comporter. Pour donner un autre aspect de la différence entre les deux groupes de Thymoleptiques, on peut rappeler que les maladies mentales sont traditionnellement classées en deux grands groupes :

- les **NEVROSES**, de moindre gravité, dans lesquelles on observe des troubles mineurs du comportement où reste la conscience personnelle des troubles ressentis; les tranquillisants sont alors employés;
- les **PSYCHOSES**, caractérisées par des trou-

bles du comportement s'accompagnant de manifestations extérieures exagérées souvent incompatibles avec les vies sociale et familiale; l'emploi des neuroleptiques est nécessaire.

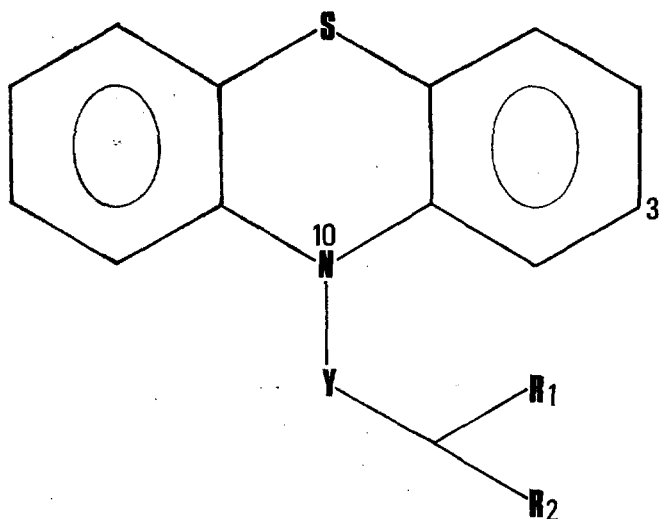
L'action puissante de ces derniers sur la balance adrénaline-acétylcholine se manifeste à de nombreux niveaux du système nerveux, aussi bien central que périphérique et a, dès le début, conduit à leur emploi dans la lutte contre les grands désordres neuro-végétatifs, les agressions notamment. Ils diminuent l'agressivité, limitent les réactions des organismes à l'environnement, rendent « indifférent ». C'est à cette catégorie de produits que nous allons plus spécialement nous attacher car ils ont trouvé des emplois également dans l'Art Vétérinaire.

La série des PHENOTHIAZINES.

Elles possèdent un noyau commun phénothiazine.

Les dérivés diffèrent par leurs substitutions en 3 et 10. Sur les 21 phénothiazines classiques 13 sont neuroleptiques, les autres ont des actions diverses (anti-histaminique, antispasmodique, anti-parkinsonien...).

546



Il y a trois changements principaux dans les molécules :

1. les plus efficaces ont une chaîne latérale (y) à 3 C;

2. en 10, la chaîne latérale peut posséder des sous-groupes, N-diméthyl (phénergan) ou pipérazine (fluphénazine);

3. en 3, des substituants variés permettent d'augmenter l'efficacité de la molécule, et on rencontre :

- Cl (chlorpromazine), CF₃ (fluphénazine), SCH₃ (thioridazine), OCH₃ (levopromazine), CN (périciazine)...

Les substitutions en 3 et 10 peuvent être combinées pour modifier ou renforcer les actions choisies.

Problèmes TOXICOLOGIQUES posés.

Comme dans toutes les études toxicologiques, la connaissance de la relation DOSE-EFFET est fondamentale.

1. L'étude de la DOSE conduit à son **contrôle** :

- il faut isoler puis déterminer de façon rigoureuse le composé grâce à ses caractères analytiques, dans les milieux biologiques (salive; urine; sang notamment). Cela implique de connaître les conditions et les voies d'élimination du composé en nature;

- mais il faut aussi connaître les conditions de son métabolisme, l'apparition de **métabolites** possibles et leur élimination.

2. L'étude des EFFETS doit se faire sur plusieurs plans :

- l'action immédiate, pharmacologique, qui sera concernée dans le problème du DOPAGE;

- l'action à plus ou moins long terme, même en dehors du cadre du dopage, qui peut présenter des risques et avoir de graves conséquences lors d'emplois exagérés.

Les effets de ces drogues ne sont pas toujours comparables chez toutes les espèces animales ou chez l'homme. Il est indispensable de se faire une idée précise de ce qui se passe dans l'organisme équin, et spécialement le cheval de course, pur-sang dont on sait bien que la physiologie n'est pas strictement comparable à celle des autres membres de cette espèce.

Par ailleurs, le cheval de course est un animal soumis à un **effort violent** imposant à l'organisme des conditions « physio-pathologiques » diverses; pendant cette épreuve, le comportement biologique n'est pas celui d'un animal au repos (modifications métaboliques, remaniements circulatoires, etc.). Le sort des drogues administrées peut être assez fortement modifié. On pourrait parler de « toxicologie sportive ».

LE PROBLÈME DES TRANQUILLISANTS.

Nous entendons par ce terme les **Neuroleptiques**. Quelques cas positifs ont été rapportés à travers le monde lors du contrôle des chevaux de course mais ont été relativement peu nombreux, en comparaison avec les autres drogues, et des neuroleptiques variés ont été cités : chlorpromazine, promazine, acépromazine, prométhazine, mepazine, etc.

I. Aspect analytique.

Les milieux biologiques classiquement utilisés sont tout d'abord la salive et l'urine, accessoirement le sang.

Les dérivés de la phénothiazine sont de caractère basique et extractibles par les solvants non miscibles à l'eau en milieu alcalin. Ils sont facilement oxydables en dérivés colorés et, lors d'administration massive, ainsi détectables directement dans l'urine (**réaction de Forrest**). Toutefois, la chromatographie en couche mince (CCM) et mieux la chromatographie en phase vapeur (CPV) représentent les meilleurs moyens de caractérisation. La CPV s'avère d'ailleurs la méthode de choix, notamment en utilisant des détecteurs à photométrie de flamme spécifiques du S, par sa spécificité et sa sensibilité.

Forme d'élimination :

Chez le cheval, comme chez les autres espèces, les phénothiazines ne s'éliminent pas en grande

quantité en nature et sont assez rapidement **métabolisés** par oxydation (formation de sulfoxydes) et hydroxylation du noyau (dérivés hydroxylés), ces derniers étant rapidement conjugués (glucuro- et sulfo-conjugués).

Cela implique donc une bonne détection du composé éliminé en nature par le choix d'une technique sensible (la CPV) mais aussi la possibilité d'hydrolyser les échantillons afin de libérer les métabolites de leurs conjugaisons. Sur le résidu d'extraction hydrolysé, Mirjolet a proposé de réduire par l'hydrogène naissant les dérivés sulfoxydés; on peut ainsi revenir à la molécule d'origine qui se trouve alors en quantités beaucoup plus importantes dans l'échantillon à analyser; la CCM devient alors assez sensible pour mettre les phénothiazines en évidence avec une bonne sécurité.

Voies d'élimination :

Si l'urine reste encore le matériel de choix, il n'en reste pas moins qu'à la suite des travaux d'Alexander, on a maintenant de bonnes informations sur l'élimination de ces composés par la salive. Il a pu, par canulation des parotides, recueillir de la salive pure et montrer certains mécanismes de sécrétion à ce niveau. On sait maintenant retrouver les phénothiazines dans la salive comme le montreront MM. Lorgues et Courtot dans leur exposé.

La fixation des phénothiazines sur les protéines sanguines, et surtout leur énorme dilution dans le sang rendent leur détermination dans ce milieu biologique plus aléatoire.

II. Aspect biologique.

L'étude de l'action de ces composés sur le cheval de course et sur le cheval de sport est récente. Elle fut essentiellement réalisée en Angle-

terre et en France. Dans le cadre du cheval de course, les résultats obtenus par l'équipe de Carey et Sanford et la nôtre sont parfaitement concordants, que ce soit lors d'essais comportant un canter puis un sprint de 200 m ou une épreuve de 1 800 m dont les 1 500 premiers mètres sont parcourus au train de course et les 300 derniers en bout vite.

Les caractéristiques principales de l'effet des neuroleptiques ont été une diminution systématique de la valeur des performances, mais d'importance très variable selon les animaux ou les conditions d'emploi, allant de 0,5 à 40 %. Cela semblait se rattacher à l'état neuro-végétatif de l'animal dans les moments précédant l'épreuve. C'est le train ou le canter qui a été le plus régulièrement et significativement affecté, mais de façon très aléatoire et imprévisible.

Après une diminution systématique de la température rectale de l'animal au repos, l'élévation de température due à l'effort a été le plus souvent limitée mais jamais supprimée. Dans les efforts moyens, les élévations de rythme cardiaque et ventilatoire sont limitées, dans les efforts violents c'est la dépression ventilatoire qui est la plus spectaculaire, mais aussi d'importance variable. La régulation physiologique par la ventilation est donc ainsi nettement affectée.

Mais en dehors de l'aspect « aigu » de cet effet pharmacologique que l'on peut rencontrer chez l'animal soumis à une activité ou à un effort, il faut absolument insister sur les risques engendrés par l'emploi répété et abusif de ce groupe de composés dans des buts divers ou pour l'entretien d'un cheval. Ainsi nous devons évoquer les hypotensions orthostatiques, les hyperglycémies, les troubles hypothalamiques se répercutant sur la prise de nourriture, les agranulocytoses voire leucopénies provenant d'une dépression de la moelle, les ictères et même des atteintes du cristallin (cataractes), sans parler des déséquilibres neuro-végétatifs chroniques. Ces incidents sont maintenant parfaitement connus chez l'homme.

