

UNIVERSITE DE DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

ANNEE 1981

N° 12

**INFLUENCE D'UN NEUROLEPTIQUE DERIVE  
DE LA PHENOTHIAZINE SUR LA PRESSION  
ARTERIELLE DU BABOUIN (Papio)**

THESE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1981  
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar  
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE  
(DIPLOME D'ETAT)

par

Moussa ASSANE

né le 3 février 1956 à KILLAKAM (NIGER)

Président du Jury : Monsieur François DIENG  
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Directeur de Thèse : Monsieur Alassane SERE  
Maître de Conférences à l'E.I.S.M.V.

Membres :

Monsieur Ahmadou Lamine NDIAYE  
Professeur à l'E.I.S.M.V.

Monsieur Humbert GIONO-BARBER  
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE  
1980 - 1981

1° - PERSONNEL A PLEIN TEMPS  
-----

1.- PHARMACIE-TOXICOLOGIE

François Adébayo ABIOLA . . . . . Assistant

2.- PHYSIQUE MEDICALE - CHIMIE BIOLOGIQUE

Germain SAWADOGO . . . . . Assistant

3.- ANATOMIE - HISTOLOGIE - EMBRYOLOGIE

Charles Kondi AGBA . . . . . Maître-Assistant

Jean GUILLOTON . . . . . V.S.N.

Boubé HAMBALLI . . . . . Moniteur

Latifou SIDI . . . . . Moniteur

4.- PHYSIOLOGIE - PHARMACODYNAMIE - THERAPEUTIQUE

Alassane SERE . . . . . Maître de Conférences

Assane MOUSSA . . . . . Moniteur

5.- PARASITOLOGIE - MALADIES PARASITAIRES - ZOOLOGIE

Joseph VERCRUYSSSE . . . . . Assistant

Marc Napoléon ASSOGBA . . . . . Assistant

Elie LADIKPO . . . . . Moniteur

6.- HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES D'ORIGINE ANIMALE

Malang SEYDI . . . . . Maître-Assistant

Peter SCHANDEVYL . . . . . Assistant

Mamady KONTE . . . . . Moniteur

7.- MEDECINE-ANATOMIE PATHOLOGIQUE - CLINIQUE AMBULANTE

Roger PARENT	. . . . .	Assistant
Théodore ALOGNINOUBA	. . . . .	Assistant

8.- REPRODUCTION ET CHIRURGIE

Papa El Hassane DIOP	. . . . .	Maître-Assistant
Yves LE RESTE	. . . . .	V.S.N.

9.- MICROBIOLOGIE-PATHOLOGIE GENERALE-MALADIE<sup>S</sup> CONTAGIEUSES  
ET LEGISLATION SANITAIRE

Justin Ayayi AKAKPO	. . . . .	Maître-Assistant
Jacques FUMOUC	. . . . .	Assistant
Pierre BORNAREL	. . . . .	Assistant de recherche

10.- ZOOTECHNIE-ALIMENTATION-DROIT-ECONOMIE

Ahmadou Lamine NDIAYE	. . . . .	Professeur
Malick FAYE	. . . . .	Moniteur

11° - PERSONNEL VACATAIRE

-----

BIOPHYSIQUE

René NDOYE      Maître de conférences  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

Alain LECOMTE    Chef de travaux  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

PHARMACIE - TOXICOLOGIE

Oumar SYLLA      Professeur  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

Mamadou BADIANE Docteur en Pharmacie

---

Mounirou CISS    Maître-Assistant  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

Déïssé DIABIRA    Assistant  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
Université de DAKAR.

#### BIOCHIMIE PHARMACEUTIQUE

Mme Elisabeth DUTRUGE    Maître-Assistant  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

Mme Geneviève BARON    Chef de travaux  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

#### AGRONOMIE

Simon BARRETO    Maître de Recherches -  
O.R.S.T.O.M.

#### BIOCLIMATOLOGIE

Cheikh BA    Maître-Assistant  
Faculté de Lettres  
de l'Université de DAKAR.

#### BOTANIQUE

Guy MAYNART    Maître-Assistant  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de l'Université de DAKAR.

#### DROIT ET ECONOMIE RURALE

Mamadou NIANG    Chercheur à l'I.F.A.N.  
de l'Université de DAKAR.

#### ECONOMIE GENERALE

Oumar BERTE    Assistant  
Faculté des Sciences Juridiques  
et Economiques de DAKAR.

III° - PERSONNEL EN MISSION (prévu pour 1980-1981)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GENERALE

Michel MORIN            Professeur  
Faculté de Médecine Vétérinaire  
Saint Hyacinthe - QUEBEC

ANATOMIE PATHOLOGIQUE SPECIALE

Ernest TEUSCHER       Professeur  
Faculté de Médecine Vétérinaire  
Saint Hyacinthe - QUEBEC

BIOCHIMIE VETERINAIRE

Jean Pierre BRAUN      Professeur  
E.N.V. TOULOUSE

CHIRURGIE

André CAZIEUX         Professeur  
E.N.V. TOULOUSE

PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION - OBSTETRIQUE

Jean FERNEY            Professeur  
E.N.V. TOULOUSE

PATHOLOGIE DES EQUIDES

Jean Louis POUCHELON   Maître de Conférences  
E.N.V. ALFORT

PATHOLOGIE GENERALE

Jean OUDAR             Professeur  
E.N.V. LYON

## JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PAYS ET AU PEUPLE NIGERIEEN

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de mon indéfectible attachement et de ma profonde gratitude pour tant d'années de sacrifice que vous vous êtes imposés.

A MES FRERES, SOEURS, COUSINS, COUSINES, NEVEUX, ONCLES ET TANTES.

A MON COUSIN ADAMOU SANDA

Tu m'as donné le goût pour ce passionnant métier et mieux encore tu t'es infligé toutes les peines pour m'encourager à parvenir.

Reçois ici, l'expression de toute ma reconnaissance.

A LA FAMILLE SIDIKOU

Vous m'avez affectueusement accueilli parmi vous.

Mille fois merci.

A Mademoiselle BIBATA TIEMOGO

Puisse ce travail consolider nos liens.

A MON AMI LAOUNODJI DJAMBO

Pour que notre amitié se traduise par une coopération étroite entre nos deux pays.

A Mademoiselle RAKIA ZADA

Qui m'a été d'un soutien moral indéniable  
à mes débuts difficiles.

AUX FAMILLES

TIEMOGO Hamani

CHEFFOU

ALLELE

KOUNTA

ISSA Insa

Tous mes remerciements.

A TOUS MES AMIS D'ENFANCE

A MES PROMOTIONNAIRES NIGERIENS

HAMBALLI Boubé, SEYDOU Boureima, TAHIROU Idé

Pour une franc<sup>n</sup>e collaboration

A MES CADETS

Saley Hama, Chipkao Maïtouraré, Abba Issa Alambédji,  
Abdou Garba, Alou Harouna, Abouba Saïdou, Bangana Ibrahim,  
Garba Laouali, Moussa Idrissa, Salifou Boulkassim,  
Sido Souley, Sina Soumaïla.

Dans l'espoir que ce travail vous incitera à faire mieux.

A TOUS LES ETUDIANTS DE L'E.I.S.M.V.

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES DES AUTRES FACULTES

A TOUT LE PERSONNEL DE L'E.I.S.M.V.

AU SENEGAL ET AU PEUPLE SENEGALAIS

A Madame Odile de CAMPOS et FILS

Toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCOIS DIENG

Professeur à la Faculté de Médecine  
et de Pharmacie de Dakar.

Qui nous a fait l'insigne honneur d'accepter la  
présidence de notre Jury de Thèse.

TOUTE NOTRE SYMPATHIE.

A NOTRE MAITRE MONSIEUR ALASSANE SERE

Maître de Conférences à l'EISMV de Dakar.

Vous nous avez inspiré ce travail et malgré  
vos multiples préoccupations, vous nous avez  
encadré sans faille dans son élaboration.

Votre humanisme et votre goût pour un travail toujours  
bien fait nous ont beaucoup impressionné.

TOUTE NOTRE GRATITUDE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AHMADOU LAMINE NDIAYE

Directeur de l'E.I.S.M.V. de Dakar.

Vous avez accepté avec une extrême indulgence de faire  
partie de notre jury de thèse.

Votre amour du prochain, votre virtuosité pédagogique  
et administrative nous ont profondément ému.

RESPECTUEUSE ADMIRATION

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HUMBERT GIONO-BARBER

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

VIVES REMERCIEMENTS.

"Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation".-

## INTRODUCTION

-----

La recherche de modèles expérimentaux permettant de prévoir avec un maximum de chance l'action des médicaments chez l'homme, a toujours préoccupé les pharmacologues.

Les animaux de laboratoire représentent un instrument précieux pour l'expérimentation biologique. Il doit ressortir de leur utilisation, le maximum de renseignements relatifs à l'action de différents agents chimiques ou biologiques sur leur organisme.

Mais les méthodes qui font appel aux petites espèces courantes de laboratoire se sont relevées insuffisantes dans cette démarche. C'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers d'autres espèces si possible plus proches de l'homme.

Les primates non humains ont ainsi suscité un grand intérêt en raison de leur phylogénèse et de leurs ressemblances morphologique, anatomique et physiologique avec l'homme qui les rapprochent davantage de celui-ci, au moins dans le comportement pharmacologique.

Malheureusement, l'expérimentation sur des singes transplantés est souvent difficile et coûteux, si l'on en juge par la rareté des travaux pharmacologiques sur ces animaux. Par contre, l'utilisation du singe sur place, c'est-à-dire dans ses réserves naturelles de peuplement est grandement facilitée.

C'est pourquoi, mettant à profit les possibilités offertes par le Sénégal nous avons fait le choix du singe Cynocéphale vulgairement appelé "BABOUIN", pour notre expérimentation.

Ce choix est judicieux à plus d'un titre : le babouin est une espèce largement représentée au Sénégal et sur laquelle nous avons le maximum d'informations, mais en plus, sur le plan phylogénétique, elle est la plus proche de l'homme.

Aussi nous proposons nous, dans les chapitres qui suivront, d'envisager l'impact et le mécanisme d'action sur la pression artérielle, d'une des drogues largement utilisées tant en Médecine humaine qu'en Médecine vétérinaire que sont les Neuroleptiques dérivées de la Phénothiazine.

Dans une première partie nous évoquerons les données générales sur ces phénothiazines ; ensuite, dans une deuxième partie, nous parlerons brièvement des conditions de maintenance de nos animaux.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, après avoir relaté nos opérations préliminaires portant sur le choix, la capture, la contention, la conditionnement des animaux et surtout sur l'évaluation de leur pression artérielle à l'état vigile, nous établirons les résultats obtenus à la suite de l'administration de la drogue ; ces résultats seront ensuite interprétés.

/ PREMIERE PARTIE /

ETUDE GENERALE DES NEUROLEPTIQUES DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

## I° - DEFINITION

-----

Les Neuroleptiques phénothiaziniques se définissent comme des médicaments psychotropes psycholeptiques répondant à cinq critères reposant sur des études cliniques et expérimentales (DELAY et DENIKER en 1957) :

- Ils créent un état d'indifférence psychomotrice spécial, sans effet narcotique,
- Ils sont efficaces vis-à-vis des états d'excitation, d'agitation et d'agressivité,
- Ils réduisent progressivement les troubles psychotiques aigus et chroniques,
- Ils provoquent des manifestations neurologiques et neuro-végétatives (syndromes extra-pyramidaux et végétatifs),
- Ils exercent leur action à un niveau sous-cortical.

## II° - HISTORIQUE

-----

Bien que la phénothiazine elle-même soit synthétisée en 1883, elle ne fût utilisée qu'à partir de 1934 comme anthelminthique, antiseptique urinaire et insecticide.

Dans les années 1930, un dérivé de la phénothiazine, la prométhazine (Phénergan<sup>®</sup>), requiert une activité antihistaminique et une forte action sédative.

En 1950, cette prométhazine en tant qu'antihistaminique, fût utilisée dans le traitement de l'agitation motrice de la maladie mentale, mais sans grand succès.

Cependant, l'habilité de la prométhazine à favoriser la prolongation du temps de sommeil induit par les barbituriques chez le chat, était découverte,

et en 1952, le chirurgien français LABORIT introduisait cette drogue en clinique comme potentialisatrice en anesthésie. Ceci incita les recherches dans la découverte d'autres dérivés phénothiaziniques susceptibles d'avoir une plus grande activité centrale, et c'est ainsi que dans la même année, CHARPENTIER synthétise la chlorpromazine.

Aussitôt après, LABORIT et coll. mettent en évidence l'aptitude de ce composé à potentialiser les effets anesthésiants et à produire une "hibernation artificielle". Ils notèrent que la chlorpromazine à elle seule n'induisait pas une perte de conscience mais seulement une tendance à la somnolence et un **désintéressement marqué pour l'environnement.**

En 1953, COURVOISIER et coll. décrivirent une large gamme d'action<sup>s</sup> de la chlorpromazine ; elle entraînerait un effet gangliolytique, adrenergolytique, antifibrillatoire, antioedémateux, antipyrétique, antichoc, anticonvulsivant et antiémétique. En plus, elle réhausserait l'action de certains analgésiques et des dépresseurs centraux.

En 1954, LEHMANN et HANRAHAN rendirent compte pour la première fois, aux Etats-Unis, de l'efficacité de la chlorpromazine dans le traitement de l'excitation psychomotrice et des états de folie.

Plus tard, la vente de la drogue/<sup>est</sup> rendue libre aux Etats-Unis où elle fût d'abord utilisée comme antiémétique, en même temps que pour son action sédative, relaxante et hypothermisante.

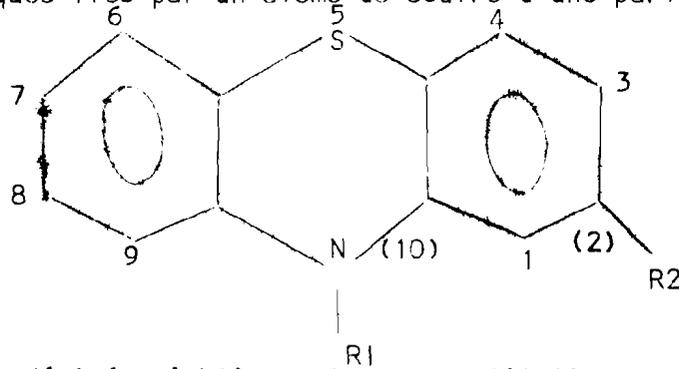
En plus, elle était considérée comme un éventuel agent potentialisateur d'une variété de drogues centrales.

Des études cliniques révélèrent par la suite, que la plus importante utilisation de la chlorpromazine serait dans le traitement des états psychiques et depuis lors, elle est essentiellement utilisée en psychiatrie.

---

III° - STRUCTURE CHIMIQUE

La phénothiazine elle-même, est formée de trois segments dont deux noyaux benzéniques liés par un atome de soufre d'une part et un atome d'azote de l'autre.



Tous les autres dérivés s'obtiennent par substitution en positions 2 et 10.

Le radical  $R_1$  est toujours une chaîne azotée, l'amine latérale étant toujours séparée par trois atomes de carbone de l'azote intranucléaire (chaîne aminopropyl).

IV° - PRINCIPALES PHÉNOTHIAZINES

Tableau n° 1 : Principales phénothiazines

Dénomination	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nom (s) de marque	Voies
Chlorpromazine	$-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	CL	Largactil *	B IM R IV
Acépromazine	"	CO CH <sub>3</sub>	Plégicil * Calmivet * Vetranquil *	B IM R IV
Levomopromazine	$- CH_2 - \underset{\substack{  \\ CH_3}}{CH} - CH_2 - N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$	O - CH <sub>3</sub>	Nozinan *	B IM R IV
Thioridazine	$- CH_2 - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2 - O$	S - CH <sub>3</sub>	Melleril *	B
Prochlorperazine	$-(CH_2)_3 - N \text{C}_6\text{H}_4 N - CH_3$	CL	Tementil *	B IM R IV

Tableau n° 2 : (suite)

PRINCIPALES PHENOTHIAZINES (suite)

Dénomination	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Nom (s) de marque	Voies
Trifluoperazine	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - N  N - CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Terfluzine <sup>*</sup>	B IM
Thiopropérazine	"	SO <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Majeptil <sup>*</sup>	B IM
Perphénazine	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - N  N - CH <sub>2</sub> OH	Cl	Trilifan <sup>*</sup>	B
Fluphénazine	"	CF <sub>3</sub>	Moditen <sup>*</sup>	B
Propericiazine	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - N  OH	CN	Neuleptil <sup>*</sup>	B IM

Réf. : B = Buccale  
R = Rectale

IM = Intra-Musculaire  
IV = Intra-Veineuse

V° - PHARMACODYNAMIE

-----

Les dérivés de la phénothiazine ont un large spectre d'actions pharmacologiques.

La majorité des effets pharmacologiques relatives aux phénothiazines, se retrouvent avec la chlorpromazine. Néanmoins le mécanisme d'action est le même pour tous les autres dérivés, la différence ne tenant qu'à l'intensité et à la durée d'action, ainsi qu'à la puissance des effets secondaires.

La chlorpromazine sera prise comme prototype dans la mesure où elle est la plus utilisée et la plus largement étudiée.

1°) - EFFETS SUR LE COMPORTEMENT GENERAL ET PSYCHOPHYSIOLOGIQUE

-----

Les effets de la chlorpromazine diffèrent quelque peu suivant que l'on s'adresse à un sujet malade mental ou à un sujet normal.

Une dose de 100 mg de chlorpromazine administrée par voie buccale à un sujet normal, induit des effets notables tant sur le plan physiologique que psychique.

Ces effets se traduisent par une chute de la pression artérielle, une tachycardie, une diminution de la fréquence respiratoire, une diminution de la sécrétion salivaire, un myosis, une diminution de l'activité motrice.

Le sujet devient calme et montre une indifférence à tout ce qui l'entoure, répondant faiblement aux stimuli externes. Ses paumes s'assèchent et s'il est dans un endroit frais, sa température chutera légèrement. Il manifeste une réduction générale de l'anxiété.

Le syndrome caractérisé par la lenteur psychomotrice, la quiétude émotionnelle, et l'indifférence affective, fût appelé "le syndrome neuroleptique" par DELAY et DENIKER (1952).

L'action sédative de la chlorpromazine s'avère plus efficace dans le traitement des sujets anxieux ou présentant des agitations psychiques, mais cette action doit être différenciée de l'effet psycholeptique qui prendra plusieurs semaines pour se manifester.

L'action sédative de la chlorpromazine diffère de celle des barbituriques par le fait que la chlorpromazine induit une légère ataxie et incoordination motrice et que le patient s'éveillera facilement.

#### 2°) - EFFETS SUR LE SOMMEIL

-----

L'action directe des phénothiazines sur le sommeil n'est pas encore élucidée, mais tout comme les autres drogues utilisées en psychiatrie, elles normalisent le sommeil et potentialisent les effets des narcotiques et hypnotiques.

#### 3°) - EFFETS SUR LES REFLEXES

-----

La chlorpromazine présente la faculté de faire disparaître le réflexe conditionné, sans perturber le réflexe inné. COURVOISIER et coll. 1953.

#### 4°) - EFFETS SUR L'ACTIVITE MOTRICE

-----

Toutes les phénothiazines sont susceptibles de diminuer l'activité motrice spontanée chez toutes les espèces animales expérimentées, y compris l'homme.

Certaines phénothiazines produisent des effets cataleptiques chez les animaux de telle sorte que le corps et les membres puissent être maintenus dans une position imposée et pendant longtemps.

#### 5°) - EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

---

Le principal effet des neuroleptiques en général au niveau central, serait le blocage des catécholamines dont la dopamine en particulier. Les phénothiazines n'échappent pas à cette règle et plusieurs d'entre elles seraient à mesure d'accélérer la synthèse et la destruction de la dopamine dans le cerveau (HORNKIEWICZ 1973 ; MATTHYSSE (1978)).

C'est cette action dépressive des phénothiazines au niveau central qui explique certains troubles physiologiques consécutifs à leur administration.

#### 6°) - EFFETS SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

---

L'action des phénothiazines sur le système nerveux autonome est complexe. Elle se traduit aussi bien par des propriétés parasympholytiques que sympatholytiques.

##### a) - Action parasympholytique

Cette action est faible. Elle se caractérise par :

- une légère chute de la sécrétion salivaire et gastrique,
- une chute du tonus de la musculature lisse du tube digestif, ce qui confère aux phénothiazines une activité antispasmodique et antiémétique,
- sur le coeur on note une tachycardie par levée du frein vagal
- sur les vaisseaux, une vasodilatation.

##### b) - Action sympatholytique

Elle semble être plus significative que l'action parasympholytique.

Elle permettrait de comprendre l'hypotension brutale qui intervient après administration de ces substances.

Sur le plan périphérique, les phénothiazines exercent également une action anti-histaminique et antiserotoninergique.

#### 7°) - EFFETS SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

-----

A hautes doses la chlorpromazine bloquerait la décharge du F.S.H. (Follicle Stimulating Hormone) et le L.H. (Luteinizing hormone) avec comme conséquence une suppression du cycle oestral et un blocage de l'ovulation.

Récemment, il a été prouvé que la chlorpromazine, l'acétylpromazine et la perphenazine accroissent le niveau plasmatique de la prolactine chez nombre d'espèces (BLACKWELL and all. 1973).

D'autres effets endocriniens sont à signaler dont l'inhibition de la décharge de la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone), du ADH (Anti-diuretic Hormone) et probablement de l'ocytocine.

Les phénothiazines auraient une action hyperglycémiant liée à la décharge d'épinéphrine qu'elles favorisent à partir de la médullosurrénale. Néanmoins, des effets extra-surrénaux sont évoqués et qui semblent jouer un rôle plus important dans la variation du taux sanguin de glucose. Par exemple, le blocage de l'insuline par certaines phénothiazines, est un facteur déterminant dans le degré de cette action hyperglycémiant. (PROAKIS and BOROWITZ 1974)

La chlorpromazine favoriserait une augmentation de l'appétit et consécutivement celle du poids.

#### 8° - EFFETS SUR LE REIN

-----

La chlorpromazine aurait des effets diurétiques aussi bien chez les animaux que chez l'homme, du fait de son action dépressive sur la sécrétion de l'ADH ou de l'inhibition de la réabsorption hydroélectrolytique par action directe sur le tube urinaire, ou les deux à la fois.

Elle préviendrait la chute du flux sanguin rénal lors d'un choc.

#### 9°) - ABSORPTION, METABOLISME ET EXCRETION

-----

L'absorption de la chlorpromazine administrée par voie buccale, dépend de la présentation du produit, l'élixir offrant la plus grande satisfaction. Sous cette forme, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de deux ou trois heures.

Cette concentration serait diminuée de façon significative par la quantité de nourriture contenue dans l'estomac.

La demi-vie plasmatique est de six heures ou moins et l'excrétion urinaire se poursuit deux à six semaines après arrêt de l'administration chez l'homme.

La concentration du produit dans le cerveau serait quatre à cinq fois supérieure à celle du plasma. Plus de 90 p. 100 de la drogue dans le plasma, se fixe aux protéines.

Le métabolisme se fait dans le foie et l'excrétion dans l'urine et les fécès.

La chlorpromazine aurait 168 métabolites et plusieurs d'entre eux ont pu être isolés de l'urine humaine (WILLIAM and PARRE, 1964).

L'hydroxylation en positions 3 et 7, et la conjugaison subséquente avec l'acide glucuronique, représente la principale voie métabolique.

Le séjour des phénothiazines dans l'organisme est excessivement long : six mois après arrêt de l'administration de ces produits, de leurs métabolites ont été retrouvés dans les urines.

## 10 - TOXICITE ET EFFETS SECONDAIRES

-----

Les phénothiazines ont une très large indication thérapeutique et passent pour de remarquables agents inoffensifs.

Les cas mortels de surdosage sont rares et les effets secondaires qu'elles produisent, sont liés à leur gamme d'actions pharmacologiques dont les plus importantes sont les effets sur le système nerveux central, le système cardio-vasculaire, le système nerveux autonome et le système endocrinien.

Parmi ces effets secondaires, nous retiendrons particulièrement celui de la dyscrasie sanguine (COLLETTE and MERIWETHER 1965), les symptômes extrapyramidaux (rigidité, tremblement, akhésie) ou les symptômes de catalepsie observés dans les cas de surdosage.

Aux doses thérapeutiques, les phénothiazines causeraient de l'asthénie, de la palpitation, un rhume, un assèchement buccal et une légère constipation. Le patient se plaindra d'avoir froid, d'être assoupi ou fatigué.

Mais le plus important des effets secondaires, demeure l'hypotension orthostatique pouvant aboutir à une syncope.

## VI° - INDICATIONS

-----

### 1°) - EN MEDECINE HUMAINE

-----

La principale indication des Phénothiazines en médecine humaine, est celle du traitement des troubles psychiques. Mais à côté de cette indication majeure, se trouvent d'autres dont :

- . l'alcoolisme
- . la nausée et le vomissement
- . le hoquet
- . l'eczéma (en général dans les affections prurigineuses)
- . les hypertonies musculaires

. les états d'hyperthermie ; dans le cas des hyperthermies rebelles, on fait une association neuroleptique-antipyrétique.

## 2°) - EN MEDECINE VETERINAIRE

-----

Les Indications des phénothiazines en médecine vétérinaire sont multiples et recourent tant le domaine médical, chirurgical que zootechnique.

### a) - INDICATIONS MEDICALES

Sur le plan médical, les phénothiazines sont essentiellement sollicitées dans le traitement :

- . des eczemas
- . des états de névroses tel que l'anorexie mentale chez le chien
- . des vomissements
- . des coliques en particulier chez le cheval.

### b) - INDICATIONS CHIRURGICALES

Dans le domaine chirurgical, les phénothiazines servent dans :

- . la contention chimique des animaux dans un but sémiologique ou dans le cas d'interventions chirurgicales mineures telles que :
  - . l'excision des petites tumeurs
  - . l'extériorisation du pénis des animaux comme le verrat, l'étalon et le taureau
  - . le coucher du cheval
- . les cas d'anesthésie comme agents potentialisateurs.

### c) - INDICATIONS ZOOTECHNIQUES

D'un point de vue zootechnique, les phénothiazines s'utilisent comme facteurs de croissance, facteurs de production ou facteurs de contrôle des troubles de comportement.

---

### ° Facteurs de croissance

---

L'indication des phénothiazines comme facteurs de croissance, est basée sur le fait que les animaux s'excitent souvent pour aller manger, ce qui se traduirait par une perte de poids ; pour pallier à ce fait, on<sup>a</sup> cherché à améliorer le gain de poids des animaux en les calmant. (GINSBERG and all, 1963).

- Chez les bouvillons, ce procédé semble fructueux car des expériences menées ont permis d'affirmer que les phénothiazines permettraient une augmentation du poids chez cette espèce, par baisse de l'indice de consommation.

- Chez les volailles et le porc par contre, l'action de ces neuroleptiques comme facteurs<sup>s</sup> de croissance est nulle et même négative : l'action de ces drogues sur le système limbique et l'hypothalamus, se traduit par une aberration du comportement alimentaire d'une part et une perturbation de la sécrétion de l'hormone de croissance, d'autre part.

### ° Facteur de production

---

Il s'agit là de la production lactée et de la ponte.

#### . Production lactée

L'utilisation des phénothiazines comme facteurs de production lactée, est liée au fait qu'elles induisent une augmentation de la sécrétion de la prolactine. Mais les essais menés dans ce sens ont montré qu'il y a une augmentation du niveau plasmatique de la prolactine, sans augmentation de la quantité de lait.

#### . Ponte

On a pu remarquer un élèvement de la ponte aux heures chaudes chez des poules ayant reçu de la chlorpromazine. Ceci probablement lié à l'effet protecteur de ces substances vis-à-vis du stress thermique.

Dans les conditions naturelles de ponte, on n'a pas pu obtenir des résultats satisfaisants, en raison sûrement de l'incidence de ces drogues sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

° Facteurs de contrôle des troubles de comportement

Les Phénothiazines se sont montrées efficaces dans le traitement de certains troubles comportementaux, notamment :

- . le cannibalisme chez les volailles
- . la caudophagie chez le porc
- . la nervosité ou la rétivité
- . les troubles du comportement maternel.

CONCLUSION.-

De cette étude générale des phénothiazines, il ressort que ces produits ont une large gamme d'actions liées à leurs effets tant au niveau du système nerveux central que du système nerveux organovégétatif.

Parmi ces effets, certains sont bénéfiques et confèrent à ces médicaments un large éventail d'indications thérapeutiques aussi bien en Médecine humaine qu'en Médecine vétérinaire.

Mais à côté des effets recherchés, apparaissent d'autres effets secondaires néfastes et particulièrement ceux traduisant l'action de ces drogues au niveau cardiovasculaire.

En effet, l'administration de la chlorpromazine chez l'homme se traduit par une hypotension orthostatique pouvant aboutir à une syncope. Mais une tolérance hypotensive se développerait après plusieurs semaines d'administration chronique de cette chlorpromazine (SAKALIS and all 1972).

Aussi, nous nous proposons d'étudier dans quelles mesures un autre dérivé phénothiazinique outre que la chlorpromazine, affecterait la pression artérielle en prenant comme animal d'expérience le babouin. Le choix de cet autre dérivé portera sur l'acepromazine pour lequel POPOVIC (1972) nous rapporte que son administration à la dose de 2 mg/kg chez le chien, se traduit par une hypotension qui intervient 3 minutes après une injection intra-musculaire et qui dure 2 à 3 heures.

Ce choix de l'acépromazine n'est pas arbitraire, mais présidé par la place qu'occupe ce composé témoin de sa très large indication thérapeutique, du moins en clinique vétérinaire.

L'adoption du babouin comme animal d'expérience est liée à sa phylogénèse et à ses caractères anatomique, morphologique et physiologique qui le rapprochent d'avantage de l'homme (BRAWERS 1964 ; HEYWOOD 1969 ; NAPIER-NAPIER 1970).



## 1° - ORIGINE DES ANIMAUX

-----

Les babouins vivent en Afrique et dans l'extrême ouest de l'Asie (NAPIER NAPIER 1967).

En Afrique, leur aire de distribution s'étend grossièrement sur la zone sahéllienne, du Sénégal et de l'extrême sud de la Mauritanie, jusqu'à l'extrême sud de l'Égypte, dans la vallée du Nil.

Suivant une répartition spécifique, on trouve Papio anubis en Afrique de l'Ouest, au Kenya, au Congo et en Éthiopie.

Papio hamadryas, le babouin sacré, se trouve réparti plus à l'Est, en Éthiopie et en Arabie.

Presque exclusivement au Sénégal, à l'extrême Ouest de l'Afrique Occidentale, se cantonne Papio papio.

Papio cynocephalus vit en Afrique de l'Est, au Sud du lac Tanganyika dans le sud du Congo, en Angola et en Rhodésie.

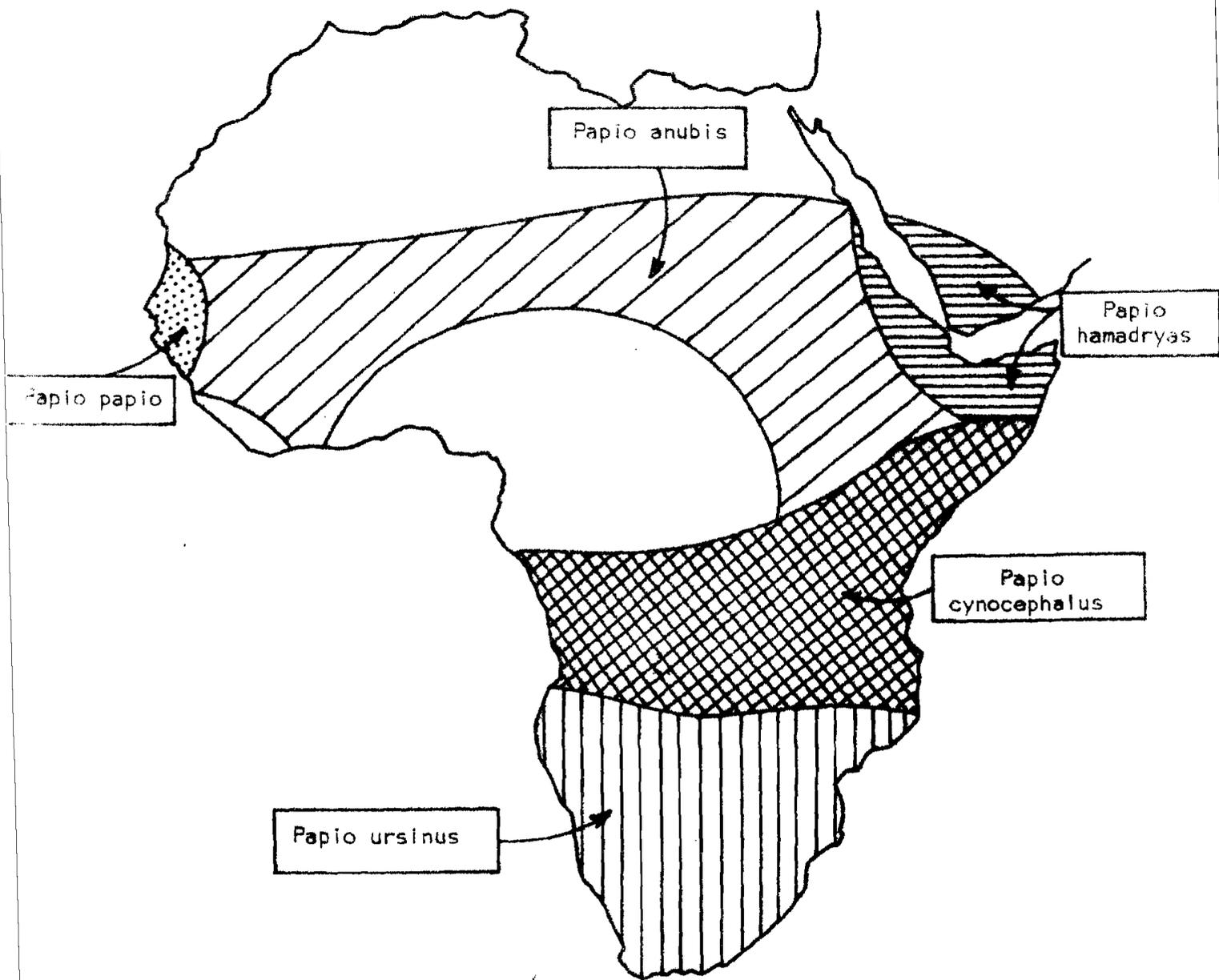
Plus au sud de l'Afrique, on trouve Papio ursinus dont l'aire géographique s'étend jusqu'au Cap.

Leurs biotopes types sont les rochers en ce qui concerne le babouin sacré et le gelada, la forêt pour les mandrilles, les espaces herbacés pour tous les autres, de la steppe à la forêt claire.

Leur niche écologique est discontinue, bien qu'ils sachent s'adapter à des conditions de vie très variées.

Nous venons de voir <sup>que</sup> les babouins connaissent une répartition en Afrique, couvrant une aire géographique représentée par la zone sahéllienne et une zone couvrant toute l'Afrique du sud et une partie du territoire central.

Suivant une distribution spécifique, on retrouve, presque exclusivement au Sénégal, l'espèce Papio papio.



Carte n° 1 : LA DISTRIBUTION DES CINQ ESPECES DU GENRE PAPIO.-  
(d'après JOLLY - 1965)

La répartition de l'espèce au Sénégal est irrégulière, avec une concentration maximale en Casamance et au Sénégal Oriental (ATLAS du Sénégal).

Nos animaux d'expérience proviennent essentiellement de la Casamance qui répond aux conditions idéales de vie des babouins. Cette région, par son hivernage précoce avec des précipitations régulières et tardives, offre un manteau forrestier qui couvre, à l'état naturel, les plateaux et les vallées. Son climat est relativement humide, les températures les plus basses enregistrées en Décembre-Janvier, le maximum thermique de saison sèche centré sur Avril-Mai.

Les babouins sont cependant ubiquistes, ce qui explique la facilité avec laquelle ils s'adaptent aux différentes régions climatiques du Sénégal.

Nos animaux ont été livrés par des chasseurs traditionnels qui utilisent des moyens de capture archaïques, ne permettant d'obtenir que des babouins jeunes ou adolescents. Mais ceux-ci conviennent bien en pratique, étant d'une manipulation plus aisée, en raison de leur force musculaire encore contrôlable.

## 11° - L'ANIMALERIE

-----

Tous nos animaux sont dans une grande singerie, mais pour les besoins de nos expériences, nous avons placé un certain nombre dans des cages de dimensions inférieures, à cinq mètres de la grande.

Ce transfert des animaux à expérimenter dans de petites cages à proximité de la principale singerie, a pour but de réduire les troubles qu'occasionnerait la séparation de ces derniers d'avec le reste du groupe. En effet, le singe est un animal très attaché aux siens, et un isolement le rend physiquement et moralement malade. Un tel trouble peut avoir comme conséquences, des perturbations d'ordre physiologique.

Enfin, tâchons de faire une brève description de ces singeries.

### 1°) - LA GRANDE SINGERIE

-----

Elle a 6 x 5 x 2 m de dimensions et est entièrement conçue en métal.

Elle comporte un cadre métallique de 6 x 5 m, formé par des plaques de 7 cm de largeur et maintenu au sol par un système en béton servant de fondation. Au plafond, on a également un cadre identique. Les deux niveaux sont reliés par quatre cylindres<sup>S</sup> de 10 cm de diamètre placés aux angles, et sur les quatre faces par une série de cylindres de 2 cm de diamètre disposés verticalement et ménageant entre eux, des intervalles de 7 cm.

Au niveau du plafond, des barres transversales disposées parallèlement dans le sens de la longueur, forment le couvercle.

L'ensemble est recouvert d'une trame métallique. Des piliers placés à l'intérieur achèvent la solidité de la cage et lui assure sa résistance aux différentes tentatives de destabilisation menées par les animaux.

Une porte de 2 x 1 m, ménagée à l'un des angles de la cage, sert d'entrée pour l'alimentation des animaux, le service de nettoyage, et éventuellement la capture.

Le sol est sablonneux.

Enfin, annexées à cette cage et placées à l'intérieur contre un des côtés, sont aménagées deux petites cages contigües. Elles sont construites en béton, d'une dimension de 1,25 x 1 x 1 m et dotée chacune d'une issue de 0,50 x 0,40 m. Ces cages annexes servent de refuges aux animaux en cas d'intempéries.

## 2°) - LES CAGES

-----

Elles sont inamovibles et situées en face de la singerie principale, dans le but de réduire l'effet de contrainte lié à l'isolement physique.

Ces cages présentent entre autres, un double avantage ; elles nous permettent de garder à vue nos animaux d'expérience, mais également de nous faciliter leur capture dont nous éluciderons ultérieurement les techniques utilisées.

Ces cages sont au nombre de trois, placées en série et d'une dimension de 1,9 x 1,5 x 1 m chacune.

Elles sont en béton pour le plafond et les trois faces. La quatrième face est faite de barreaux métalliques de 4 cm d'épaisseur placés parallèlement et verticalement à intervalles réguliers de 10 cm. A son angle inférieur gauche, se trouve ménagée une entrée de 0,58 x 0,58 m. Cette face, placée en regard de la grande primaterie, offre l'avantage pour les singes de s'accrocher comme ils le font en permanence dans la nature et d'observer les autres, ce qui leur permet d'atténuer leur sentiment d'isolement.

Pour le manipulateur, ce côté métallique le préserve contre la morsure des babouins, au moment où celui-ci tient un des membres/d'un animal passé au travers des barreaux. L'intervalle entre ces barreaux étant inférieur à la dimension de la tête du babouin, ce dernier tentera en vain de sortir sa tête pour mordre l'opérateur qui le saisit de l'extérieur.

Le sol est en ciment et légèrement incliné du côté de la face métallique, ceci dans le but de faciliter l'écoulement des eaux, au cours du nettoyage.

Longeant ces cages, un canal permet l'évacuation de ces eaux.

### III° - QUARANTAINE

-----

Les singes peuvent être des sources de contamination humaine (RUCH 1954 ; BRAWERS 1964 ; NAPIER-NAPIER 1967 ; HEYWOOD 1969 ; FERNEY 1969), et d'autre part, le transport, le contact avec les populations des villages, sont autant de facteurs susceptibles d'accroître les risques de zoonoses.

Pour prévenir ces dangers, au niveau du laboratoire, chaque lot de babouins reçu est rigoureusement mis en observation pendant une période d'au moins deux mois. Si on se réfère aux temps d'incubation des différentes maladies infectieuses, il est facile de se rendre compte qu'une mise en observation de deux mois est suffisante pour permettre à presque toute maladie, dont le virus est déjà présent dans l'animal, de se déclarer.

On connaît maintenant le danger que représente pour l'homme, les maladies du singe. Si une infection contagieuse est diagnostiquée, l'abattage des animaux doit être immédiat si la maladie est une zoonose majeure, éventualité heureusement rarissime.

Dans notre laboratoire, des cas d'entérites se sont manifestées chez nos animaux en début de période d'observation. Le diagnostic a révélé qu'il s'agit d'entérite<sup>S</sup> d'origine alimentaire, probablement liée<sup>S</sup> au changement de régime. Ces entérites ont été facilement traitées par du "pain de singe" dont les singes se sont avérés friands.

Pendant ce temps de quarantaine, on doit s'efforcer de faire le diagnostic expérimental d'éventuels cas de tuberculose qui est une des plus importantes des zoonoses majeures. Ce diagnostic expérimental peut se faire par tuberculination ou au moyen du BCG test.

Si on utilise la méthode de tuberculination (DUROUCH 1966) la dose serait de 0,1 ml de tuberculine purifiée, diluée au 1/100. Celle-ci est injectée par voie intradermo-palpébrale. La réaction est maximale à la 72ème heure et si elle est positive, elle se traduit par l'oedème de la paupière, avec rougeur et parfois nécrose au point d'injection. Dans une colonie établie, il sera nécessaire de pratiquer une tuberculination dans les trois mois. L'isolement et le sacrifice des animaux positifs sera de règle.

Pendant cette période de quarantaine, un examen bactériologique et parasitologique des fécès pourra être pratiqué. A défaut, systématiquement, une thérapeutique anthelminthique doit être mise en place, le parasitisme étant toujours présent.

Dans le laboratoire qui nous a permis de mener nos expériences, les examens coprologiques effectués sur nos animaux, ont révélé la présence d'ankylostomes. Ce parasitisme a été éradiqué par un traitement des babouins à l'aide du Tétramisole (NEMICIDE<sup>\*</sup>).

Après la période d'observation, les animaux négatifs à tous les examens subissent une vaccination anti-tétanique avant d'être placés dans la grande primaterie.

Nous venons d'esquisser cette mise en observation systématique des animaux nouvellement arrivés dans la primaterie. Voyons maintenant quel est le régime alimentaire qu'offre le laboratoire à cet ancien habitant des savanes et des forêts africaines.

#### IV° - L'ALIMENTATION

-----

Dans la nature, le babouin est omnivore, utilisant une large gamme de plantes, fruits, grains, et tubercules. DART (1962) fait d'autre part état que, dans la nature, le babouin a un besoin instinctif de protéines animales, et satisfait ce besoin par des habitudes prédatrices.

ALBRITTON (1955) définit les besoins généraux quotidiens du singe (pour un kg de poids vif) :

160 calories métabolisables  
7,2 g de protéines digestibles  
28,4 g de glucides  
1,6 à 2 g de lipides  
155 mg de calcium  
130 mg de sodium  
170 mg de phosphore  
135 mg de potassium

#### BESOINS EN VITAMINES

Vit. A = 60 UI (0,36 mg de carotène)  
Vit. D = 12,8 UI (0,32 g de calciférol)  
Vit. B<sub>2</sub> (Riboflavine) = 140 g  
Acide nicotinique = 1 mg  
Acide panthoténique = 0,8 mg  
Choline = 40 mg  
Vit. K = 40 g  
Vit. E = 2 mg

Au laboratoire, la ration quotidienne est à base de riz et de viande. Cette ration est distribuée globalement aux animaux dans une mangeoire métallique. Ces animaux reçoivent également de l'eau à volonté.

En pratique, l'ennui dû à la captivité et à la monotonie du régime, provoque souvent le refus de la nourriture par l'animal. Pour contourner cette difficulté, cette ration est supplémentée par l'apport, une fois par semaine, d'un kg de patate douce pour chaque babouin.

Nous venons de passer en revue le chapitre sur l'alimentation de nos animaux. Nous retenons de cette étude que bien que la ration ne soit pas standardisée, elle satisfait aux besoins de ces singes, comme en témoigne l'absence de signe de carence depuis lors.

Maintenant, quels sont les mesures hygiéniques et prophylactiques prises en faveur de ces parents proches de l'homme.?

#### V° - HYGIENE - PROPHYLAXIE

-----

Une seule personne s'occupe de la primaterie. Elle dispose d'une salle au sein du jardin zoologique, lui servant de cuisine. Cette mesure hygiénique est très avantageuse dans la mesure où elle réduit les possibilités de contamination homme-singe. Mais cette disposition si indispensable qu'elle soit, ne suffit pas pour résoudre le problème de l'hygiène. Comme nous allons le voir, d'autres facteurs tels que la situation de la singerie et son matériel de construction, constituent autant d'obstacles dans cette démarche.

Le jardin zoologique qui abrite la primaterie est en marge de l'Université, mais dans la même cour. Cet emplacement fait qu'en dépit des conditions climatiques favorables représentées par un couvert végétal qui simule une forêt, les animaux ne sont pas à l'abri de certains stress. Il s'agit entre autres, des bruits de moteur, une voie de circulation longeant le parc et mieux encore, contiguë à la singerie.

La singerie, comme nous l'avons déjà décrite, par son sol non couvert, n'offre pas davantage de facilités pour une bonne marche de l'hygiène. En effet, dans ces conditions, il est impossible de procéder à un nettoyage adéquat à fortiori une désinfection périodique pourtant indispensables aussi bien pour les animaux que pour le personnel manipulateur. En plus de cela, la mangeoire conçue en métal et posée à même le sol, favorise la souillure des aliments par la poussière que soulèvent les animaux au moment de manger.

Sur le plan de la prophylaxie médicale, la seule mesure prise est la vaccination antitétanique. Cette disposition a pour but de prévenir la maladie, en raison des différentes blessures que se font les animaux nouvellement arrivés au contact de la primaterie.

CONCLUSION.-  
-----

De nos propres observations sur les singes du laboratoire que nous avons fréquentés, il ressort que la maintenance du babouin dans une animalerie est chose facile.

Cependant, un certain nombre de problèmes techniques, inhérents au caractère de cet animal de laboratoire, doivent être affrontés. La mise en observation pendant les deux premiers mois et les règles d'hygiène doivent être scrupuleusement respectées.

Enfin, le personnel qui s'occupe de la singerie doit être plus particulièrement compétent. Mais, s'il accomplit son travail avec intérêt et attachement, entre lui et l'animal des échanges affectifs s'établiront souvent.



## CHAPITRE I° - OPERATIONS PRELIMINAIRES

-----

### I° - CHOIX DES SUJETS

-----

Nous avons vu, dans le chapitre relatif à l'origine des animaux, que les moyens archaïques<sup>S</sup> de capture qu'utilisent les pourvoyeurs du laboratoire, limitaient leur butin à des babouins certes des deux sexes, mais jeunes ou adolescents.

Dans cette limite dans le choix de nos animaux d'expérience, nous avons opté pour la seule catégorie d'âge dans le sexe mâle. Les femelles en nombre déjà très réduit (quatre), sont destinées à d'autres expérimentations dont leur utilisation préalable pourrait fausser les résultats.

### II° - CAPTURE - CONTENTION

-----

#### 1°) - CAPTURE

-----

Dans le cadre de la capture des singes, lorsque celle-ci ne se fait pas par des techniques beaucoup plus appropriées telle que celle qui utilise la cage-trappe, il est nécessaire de prévoir plusieurs systèmes. Les babouins en particulier sont d'une intelligence telle, qu'ils assimilent très vite l'astuce dont on use pour les prendre, et la déjouent facilement.

Dans notre cas précis, nous étions limité par le matériel adapté pour cette capture, ce qui nous a contraint à mettre au point toute une panoplie de méthodes.

Nous nous proposons dans ce qui suit, de détailler cette gamme de manœuvres qui a quand bien même été fort enrichissante.

Les moyens utilisés sont différents suivant qu'il s'agisse de la principale primaterie, ou des cages.

a) - PRIMATERIE

Dans ce cas, nous utilisons deux méthodes : la prise à la volée et la méthode au bâton fourchu.

° La prise à la volée

Cette méthode de capture n'est réalisable que par un esprit expérimenté ; elle consiste à effrayer les singes qui pris de panique, fulent en désordre. L'opérateur profite de ce chaos pour saisir un animal à la volée par la queue. Le babouin ainsi saisi, s'agrippe au mur métallique de la singerie et se laisse facilement maîtriser.

° La méthode au bâton fourchu

C'est une méthode très traumatisante qui utilise comme arme, un gros bâton fourchu à une de ses extrémités. Dans la pratique, on fait courir les animaux jusqu'à essoufflement, de là, par l'extrémité fourchue du bâton, on enserre le cou de l'animal qui sera ensuite saisi par l'aide opérateur.

b) - CAGE

C'est au niveau des cages que les méthodes de capture ont surtout varié.

° La capture au "lasso"

Elle est la méthode d'appoint qui a la plus résisté à la détection de son mécanisme par les babouins. Elle nous a permis de ce fait de l'appliquer pendant un bon bout de temps.

Le matériel utilisé, est un instrument que nous avons nous-même confectionné à partir d'un tuyau en plastique et d'un fil métallique. Nous faisons courlisser le fil plié en deux de façon qu'il forme une bouche à la sortie du tuyau, l'autre extrémité du fil étant liée à un morceau de planche jouant le rôle de frein. Ce fil métallique est en fait doublé, en considération de la force physique

des babouins. Cette doublure se fait sous l'aspect d'une corde, par enlassement des branches du fil, l'une sur l'autre. La corde ainsi réalisée, est à nouveau pliée en deux avant d'être introduite dans le tuyau. On obtient ainsi une boucle à l'une des extrémités du tuyau, tandis que de l'autre, les deux bouts du fil métallique sont réunis avant d'être fixés au frein. La longueur du fil prêt à servir, est deux fois et demi plus importante que celle du tuyau qui fait 2 m.

Nous représentons à la page suivante, un schéma de ce premier instrument de capture.

A l'aide de cet instrument que nous introduisons dans la cage, nous cherchons d'abord à amener l'animal à placer son pied dans la boucle. De là, nous tirons sur le frein de manière à emprisonner le pied. Une fois cette première opération réalisée, par la main gauche tenant le tuyau, nous tirons l'ensemble tout en maintenant le fil tendu donc le pied toujours coincé. Par cette traction, nous faisons sortir le pied de l'animal à travers l'intervalle des barreaux métalliques ; de là, l'aide opérateur saisit le membre qu'il libère du lasso.

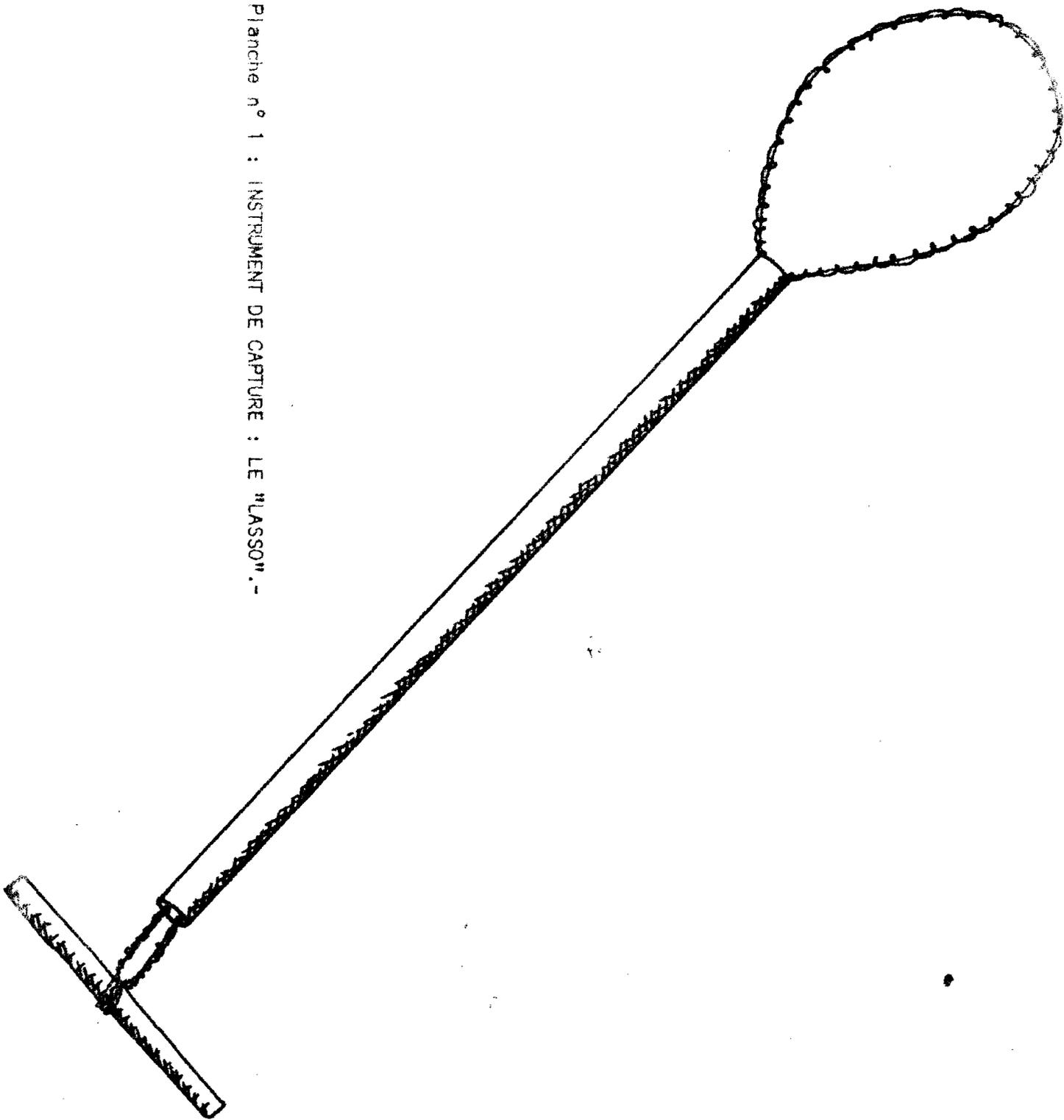
Mais il arrive que le singe visé soit inaccessible par le pied soit parce que celui-ci nous tourne volontairement le dos, ou alors parce qu'il refuse de céder à notre ruse ; dans le premier cas, nous objectivons comme cible la queue qui sera enlacée pour nous servir de point de traction. Dans le cas extrême, c'est-à-dire dans le second cas où l'animal a compris notre astuce, nous utilisons la manière la plus draconienne qui consiste à saisir l'animal par la tête ou le cou ; dans ces conditions, nous opérons rapidement afin d'éviter le pire en asphyxiant l'animal.

#### ° Capture à main levée

Elle est la seconde méthode de capture et la moins traumatisante. Un des deux opérateurs prend un bâton qu'il introduit dans la cage et feint de taper sur les animaux qui apeurés, viennent s'accrocher aux barres métalliques comme pour chercher à fuir ; de là, le second opérateur, placé de façon qu'il soit inaperçu par les singes saisit brusquement le membre de l'animal visé.

Cette seconde méthode est certes moins contraignante pour les animaux, mais elle nous réussit rarement. En effet, en dépit de son intelligence, le babouin est un animal méfiant et surtout à réflexes rapides, presque instantanés.

Planche n° 1 : INSTRUMENT DE CAPTURE : LE "LASSON". -



Ce qui fait que cette méthode a été d'une application éphémère, les animaux ne se laissant pas surprendre par cet artifice.

#### ° La méthode au jet d'eau

Elle rejoint dans son principe la méthode précédente dont elle ne diffère que par l'arme utilisée. A l'aide d'un tuyau lié à un robinet d'eau, nous aspergeons les babouins qui, détestant être mouillés, fuient le jet d'eau pour s'accrocher aux barreaux ; de là, il suffit tout simplement, en maintenant le jet d'eau en place, de saisir les bras de l'animal sortis au travers des intervalles entre les barreaux.

Cette méthode est bien simple et efficace dans son application, car la crainte de l'eau demeurant, les animaux sont bien embarrassés de la déjouer. Mais c'est une méthode que nous n'utilisons pas souvent en raison de son incidence physiologique ; nos opérations ayant été menées en période froide, l'animal mouillé est facilement transi par le froid. Pour l'opérateur également, cette opération n'est pas hygiénique, car au contact de l'animal mouillé, les risques de souillure donc de contamination sont accrus, quant on sait que le singe est un véritable réservoir de parasites.

Nous venons de tracer les différentes méthodes de capture auxquelles nous avons recouru, de là, il ne nous reste plus qu'à sortir l'animal saisi, de la cage.

#### ° Sortie de l'animal

C'est là une opération encore moins aisée que la capture ; c'est un véritable exercice de gymnastique, d'énervement, et d'inquiétude occasionnés par les cris de l'animal saisi qui a spontanément le soutien des autres. Au début, l'orchestration de ces cris nous rendait tellement inquiet, qu'il nous arrivait inconsciemment de relâcher l'animal. Et ce qui nous indisposait le plus, ce sont les agressions menées contre nous par les autres singes, dans un but de défendre leur partenaire. Mais cette situation ne dure pas longtemps : une fois que les babouins se sont rendus compte qu'ils sont en position de faiblesse, ils se taisent pour se retirer dans un coin de la cage. A partir de ce moment, nous poursuivons notre opération rendue plus aisée par le retour au calme de l'animal.

Pour sortir un animal saisi loin de la porte, nous procédons dans un premier temps à une manoeuvre de rapprochement. Dans ce cas, un seul opérateur suffit. De sa main droite, il saisit fortement l'animal qu'il plaque contre les barreaux ; de sa main gauche, il tient la queue qu'il fait passer dans un intervalle plus près de l'entrée. Une traction sur la queue, lui permet de rapprocher davantage le babouin de la sortie. Compte tenu de la dimension de la cage, dans le plus extrême des cas, il suffit de deux ou trois manoeuvres de ce genre, pour ramener l'animal au niveau de la sortie. De là, une autre étape s'érige et qui demande une attention toute particulière : il faudrait éviter la morsure du saisi et parallèlement rester vigilant aux tentatives de fuite des autres.

Enfin, pour sortir définitivement l'animal de la cage, il est d'abord plaqué contre l'issue par traction sur ses membres ; c'est à ce moment que l'aide opérateur intervient pour entrouvrir la porte, permettant ainsi à l'opérateur de saisir l'animal par les deux bras placés derrière le dos, et de le sortir.

## 2°) - CONTENTION

-----

Pour contenir les animaux, nous procédons de deux manières d'inégales valeurs. Ces deux types de contention, suivant le matériel utilisé, se distinguent en contention manuelle et en contention par la chaise. Elles sont toutes deux qualifiées de physiques.

### a) - CONTENTION MANUELLE

Elle est simple dans sa pratique et relativement efficace quand il s'agit d'animaux de petite taille. La méthode consiste à ramener les deux bras de l'animal derrière le dos et de les maintenir dans une seule main, en même temps que la queue. L'extension obligatoire du rachis dans la recherche d'une posture adéquate, contraint l'animal à rester immobile. Cette méthode de contention n'est utilisée que pour acheminer les singes de la cage à la salle d'expérimentation.

### b) - LA CHAISE A CONTENTION

C'est une chaise confectionnée au laboratoire même. Elle se compose d'un châssis métallique surmonté de quatre barres métalliques placées aux angles

et servant de supports à trois étages. L'étage inférieur situé à une hauteur de 0,90 m, est formé de cylindres métalliques de 3 cm de diamètre et disposés parallèlement à intervalles réguliers. Ce premier étage joue le rôle de siège aux animaux.

Les deux autres étages sont en contreplaqué et supportés chacun par un cadre métallique déplaçable en hauteur. Chacun de ces étages est formé de deux moitiés dont l'une est mobile et l'autre fixée au cadre ; sur chaque moitié se trouve dessinée une entaille à aspect en croissant, de sorte que les deux moitiés jointes, ménagent un espace circulaire. Ces espaces vides servent à enserrer le cou pour l'étage supérieur et la taille de l'animal pour l'étage inférieur. Les pièces mobiles de chacun de ces deux étages, peuvent coulisser de façon à adapter l'espace ménagé à la taille de l'animal. Des arrêteurs permettent de fixer ces parties mobiles, une fois l'animal placé dans la chaise.

Pour rendre cette contention davantage efficace, nous maintenons les pieds de l'animal liés à la chaise et ses bras placés en position arrière ; dans cette position, le singe se trouve totalement contenu ; il s'en rend compte après une première tentative de se libérer, et demeure calme par la suite, s'effondrant dans un état de somnolence. Mais dès que survient un bruit inattendu, celui-ci s'agite à nouveau avant de se résigner.

### III° - CONDITIONNEMENT -----

Il s'agit d'une opération consistant à familiariser les animaux aux matériels. Cette manoeuvre d'apprentissage a pour but de réduire les écarts entre nos résultats et les résultats qu'on obtiendrait sur l'animal défaits de toute contrainte.

Ce conditionnement a consisté dans un premier temps, à apprendre aux babouins à se maintenir immobiles et relaxés sur la chaise. Pour la bonne marche de l'opération, chaque animal était récompensé après un certain temps passé sur la chaise.

Cette phase expérimentale a duré quarante-cinq jours au cours desquels chaque animal passe en moyenne quarante minutes par jour, dans l'état de contention à la chaise.



· Plaque n° 2 : LE BABOUIN DANS SA CHAISE A CONTENTION.-

#### IV° - MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE

-----

La mesure de la pression artérielle sur l'animal à l'état vigile, a constitué la plus importante étape de nos opérations préliminaires à l'administration de l'acépromazine. Cette étape nous a permis d'évaluer la pression artérielle chez les animaux à l'état physiologique normal, en même temps qu'elle a eu pour but de familiariser ces babouins à l'instrument de mesure de la pression artérielle que nous avons choisi.

Dans ce chapitre, nous définirons dans un premier temps certains termes relatifs à la pression artérielle, avant d'évoquer les raisons du choix de notre méthode de mesure. Enfin, après avoir énuméré nos résultats, nous les comparerons à d'autres effectués par une méthode différente, avant de les discuter.

##### 1°) - DEFINITIONS

-----

Avant d'aborder le problème relatif au choix d'une méthode de mesure de la pression artérielle par voie indirecte, il nous paraît nécessaire de fournir des détails sur ce qu'on entend par "PRESSION ARTERIELLE", "PRESSION SYSTOLIQUE", "PRESSION DIASTOLIQUE", "PRESSION DIFFERENTIELLE" et enfin "PRESSION SANGUINE MOYENNE".

##### a) - PRESSION ARTERIELLE

Dans le langage physiologique et médical, on parle indifféremment de tension et de pression artérielles. Pour le physicien, ces deux termes ne sont pas synonymes.

En effet, le sang est soumis à une certaine pression qui se transmet dans tous les sens et distend excentriquement les artères. Or, celles-ci sont élastiques et résistent à cette force distensive en créant une certaine tension concentrique de leurs parois. Cette tension n'est autre que la force élastique égale et de sens opposé à la précédente qu'elle équilibre. La pression est donc un phénomène liquidien et la tension un phénomène pariétal. Le premier effort est la cause du second et comme ils sont égaux, au sens près, on conçoit que l'on emploie indistinctement les deux mots dans la terminologie courante. (HERMANN H. 1952).

Ainsi, nous emprunterons à L. GUIZE (41) cette définition simple : *"la pression artérielle est la résultante instantanée du débit cardiaque et des résistances artérielles"*.

b) - PRESSION SYSTOLIQUE

La pression systolique ou Maxima, correspond à la pression à laquelle se trouve soumise l'artère, au moment de la systole auriculaire. Elle représente donc la plus grande valeur de la pression sanguine.

c) - PRESSION DIASTOLIQUE

Pendant la diastole, les artères dilatées au moment de la systole reviennent sur elles-mêmes et continuent de chasser le sang dans les capillaires. La pression baisse alors jusqu'à une certaine valeur à partir de laquelle, elle se relève du fait de la contraction cardiaque suivante. Cette valeur représente la pression diastolique ou Minima.

d) - PRESSION DIFFERENTIELLE

On dénomme pression différentielle ou élément variable, l'écart entre la Maxima et la Minima. Cette valeur dépend de plusieurs facteurs : de la puissance de la systole cardiaque, de l'écoulement dans les capillaires et du rythme des oscillations cardiaques.

e) - PRESSION SANGUINE MOYENNE

On parle encore de moyenne dynamique ou moyenne efficace ; elle n'est pas la moyenne arithmétique de la Maxima et de la Minima, mais c'est une valeur théorique représentant la pression constante qui serait nécessaire pour assurer un débit égal à celui qui est obtenu sous le régime de pression oscillant (GERTNER, H. 1952).

2°) - CHOIX D'UNE METHODE

-----

Toutes les méthodes indirectes élaborées, consistent à exercer sur une artère, une pression externe et à observer ce qui se passe soit en aval de la zone

comprimée, soit à son niveau et cela en fonction de la pression externe exercée.

Actuellement, on n'utilise qu'un seul système de compression : le brassard pneumatique de Riva Rocci. Ce brassard est relié à un dispositif de soufflerie, afin de gonfler sous une pression plus ou moins grande, et à un manomètre permettant de connaître la valeur des pressions exercées sur l'artère.

Pour expliquer le choix de notre méthode, nous allons rapidement rappeler les différentes méthodes et leurs principes, ainsi que les avantages et les inconvénients qu'elles présentent.

#### a) - METHODE PALPATOIRE

La technique consiste à palper l'artère radiale ou à employer un détecteur fixé au niveau du doigt afin de détecter le pouls périphérique. Ainsi on gonfle le brassard à une pression supérieure à celle provoquant la disparition du pouls au niveau de l'artère radiale. Ensuite, on dégonfle progressivement et on note la pression quand le pouls de l'artère radiale réapparaît.

Par ce moyen, l'on obtient la pression systolique.

L'avantage de cette méthode est sa simplicité.

Par contre, elle dépend de l'habileté du manipulateur et même au moyen d'un détecteur électronique, elle ne permet pas de mesurer la pression diastolique.

#### b) - METHODE OSCILLOMETRIQUE

Le critère de cette méthode est la mesure des pulsations communiquées au brassard par l'artère se trouvant au dessous. Quand la pression du brassard est supérieure à la pression systolique, les oscillations traduites par les pulsations sont minimales. Quand on réduit la pression, les oscillations deviennent plus importantes. La pression à partir de laquelle on a cette augmentation, correspond à la pression systolique. Si l'on continue à dégonfler le brassard, les oscillations continuent à augmenter, puis diminuent de nouveau rapidement au moment correspondant au niveau de pression diastolique.

Cette méthode a l'avantage de donner les deux points de pression systolique et diastolique, mais par contre les transitions ne sont pas suffisamment nettes pour permettre des mesures précises, en particulier pour évaluer la pression diastolique.

#### c) - METHODE AUSCULTATOIRE

Cette dernière méthode est fondée sur un principe tout à fait différent.

En effet, ici pour établir les niveaux de pressions systolique et diastolique, on utilise l'apparition et la disparition des bruits de Korotkoff. Pour ce faire, on associe au brassard un stéthoscope ou un microphone pour détecter les sons. Ces sons peuvent être perçus jusqu'à ce que la pression du brassard se rapproche de la pression sanguine diastolique. La pression du brassard au moment de la disparition de ces sons, est considérée comme équivalent à la pression diastolique intraartérielle.

Cette méthode, après avoir suscité beaucoup de controverses et de discussions, est maintenant, de loin la plus utilisée. Elle est simple et précise, et de plus semble donner les résultats les plus proches de ceux obtenus par voie sanguine.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé intéressant d'utiliser un appareil dont le principe de fonctionnement fait appel à cette dernière méthode

#### Choix d'un appareil utilisant la méthode et son principe

Nous avons vu que la méthode utilisée dans son application, un brassard couplé soit à un microphone, soit à un stéthoscope pour détecter les sons.

L'utilisation du microphone relève du domaine de l'électronique où de nombreuses difficultés existent soit en rapport avec la complexité du système nécessitant un personnel qualifié, soit par la fragilité de l'appareillage, soit en ce qui concerne les résultats, eux-mêmes insuffisants ou d'une interprétation délicate.

Le stéthoscope par contre, est d'une utilisation simple et pratique. Il ne nécessite aucune technicité et l'opérateur apprécie lui-même l'apparition et la disparition des sons. Un seul opérateur suffit, ce qui présente l'avantage de réduire l'émotivité de l'animal et de donner des résultats beaucoup plus précis.

Pour toutes ces raisons, nous avons choisi de coupler au brassard un stéthoscope, dans l'utilisation de la méthode auscultatoire.

### Principe

-----

Le brassard placé autour d'un segment d'un membre, est gonflé jusqu'à une valeur supérieure à la pression artérielle systolique. L'artère correspondante est ainsi écrasée et il ne passe plus aucun flux sanguin au niveau du segment comprimé, et le pouls a également disparu. Cette disparition de la pulsation artérielle est appréciée au moyen du stéthoscope placé en aval de la zone comprimée, sur le trajet de l'artère. En décompressant progressivement, le premier son perçu correspondra à la valeur de la Maxima lue sur le manomètre, la Minima correspondant à l'assourdissement ou à la disparition brusque des sons de Korotkoff qui intervient en fin.

### 3°) - LIEU D'ELECTION

-----

Les conditions permettant d'obtenir les meilleures mesures semblent imposer trois conditions essentielles : placer le système de compression sur une zone facilement compressible, écraser l'artère de façon à arrêter nettement le courant sanguin artériel, exercer une contrepression correspondant à la pression réelle régnant dans l'artère.

Pour remplir la première condition, la région comprimée doit être la plus cylindrique possible ; la seconde nécessite la présence d'un plan osseux sous jacent très proche, et enfin la troisième demande que la couche de tissu mou interposée entre le manchon et l'artère soit la moins importante possible.

En tenant compte de toutes ces conditions, la jambe dans sa partie proximale, nous semble la plus intéressante. A ce niveau, l'artère fémorale se continue par une branche superficielle, l'artère saphène qui va jusqu'au pied qu'elle irrigue. Dans la partie proximale et médiane de la jambe, l'artère est en contact immédiat avec le plan osseux tibial.

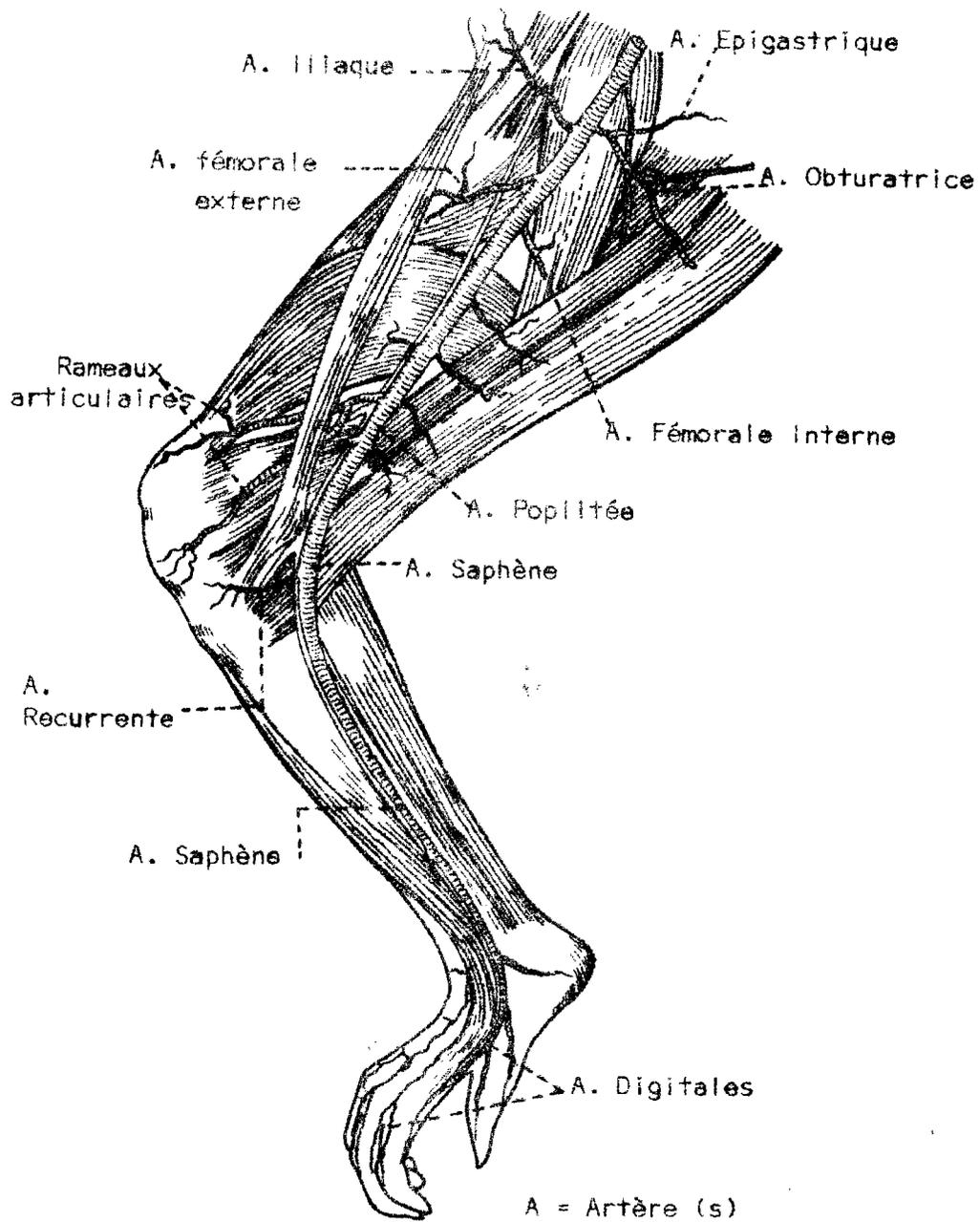


Planche n° 3 : TRAJET DE L'ARTERE FEMORALE AU MEMBRE POSTERIEUR CHEZ  
LES SIMIENS.-

d'après J. Popowsky cité par Pierre (G.) (1965)

#### 4°) - RESULTATS ET DISCUSSION

-----

Dans ce chapitre, nous évoquerons les résultats obtenus avec la méthode précédemment décrite, en abordant successivement les conditions de manipulation et les résultats eux-mêmes avec leurs études statistiques ; après quoi, à titre de comparaison, nous évoquerons quelques autres obtenus avec des appareils différents. Ensuite, nous justifierons nos résultats en envisageant les facteurs pouvant les influencer.

##### a) - CONDITIONS DE MANIPULATION

Nous avons effectué par animal une série de dix mesures afin de retenir pour chaque animal, les valeurs les plus basses qui correspondraient à celles obtenues sur l'animal défait de toute contrainte. Pour mieux réussir dans cette démarche, nous opérons sur deux animaux par jour, soit un le matin et un l'après-midi. Cette prolongation de cette phase expérimentale, est liée à notre souci de faire regagner confiance à l'animal, après cette opération de capture fort traumatisante. Nous faisons asseoir celui-ci dans la chaise à contention et le laissons libre pendant trente minutes au moins, temps nécessaire pour sa remise de sa fatigue et de son état d'énervement ou d'anxiété. Pour accélérer ce ressaisissement, nous offrons à l'animal une banane que nous lui faisons prendre à moitié, la seconde moitié lui servant de récompense après la prise de sa tension. A partir de ce moment, l'animal reste calme durant toute l'opération.

Pour chaque manipulation, nous procédons à une série de quatre à six mesures, car les premiers chiffres sont généralement élevés : à cela on peut invoquer d'une part les effets de la capture, et d'autre part l'effet de surprise suscitée chez l'animal et qui peuvent entraîner une décharge de catécholamines. d'une manière générale, après la troisième prise, les valeurs s'abaissent et se stabilisent.

Au total, nous passons en moyenne deux heures par animal, parfois plus, quand celui-ci est perturbé, le but étant de faire les mesures que si l'animal est redevenu calme.

b) - RESULTATS ET STATISTIQUES

° Résultats

Les résultats obtenus dans ces conditions, ont été reportés dans le tableau ci-après. Il est à noter que ces résultats sont donnés à 5 mm Hg près. On peut considérer cette précision comme suffisante, l'ordre de grandeur important plus que le résultat précis.

° Statistiques

- Pression systolique moyenne = 150 mm Hg
- écart type = 4,7
- Pression diastolique moyenne = 100 mm Hg
- écart type = 4

Les écarts types étant respectivement de 4,7 et de 4, nous pouvons dire que dans 95 % des cas, nous aurons 150 mm Hg  $\pm$  4,7 pour la pression systolique, et 100 mm Hg  $\pm$  4 pour la pression diastolique.

Tableau N°3 : Résultats des mesures faites au niveau de l'artère fémorale sur les animaux en position assise.

N°	Poids (kg)	P. syst. (mm Hg)	P. diast. (mm Hg)
I	5	150	105
II	8	155	100
III	4,5	150	105
IV	6	160	100
V	6	145	100
VI	9	145	95
VII	5	150	105
VIII	7	145	95
IX	5	150	100

Références : P. Syst. = Pression systolique  
P. Diast. = Pression diastolique.

Rapport avec d'autres mesures

Résultats obtenus par GIONO Paulette<sup>(36)</sup> par la méthode oscillométrique.

Ces mesures ont été faites sur quarante babouins ; nous ne représentons là, que quelques valeurs à titre indicatif.

Tableau n° 4 : Résultats des mesures faites par la méthode oscillométrique

: Poids	PA (M et S) (cm Hg)	: Poids	PA (M et S) (cm Hg)	:
: 7 kg	11 - 15	: 6 kg 8	10 - 14	:
: 5 kg	10 - 13	: 10 kg	10 - 16	:
: 4 kg 8	9 - 14	: 8 kg	10 - 15	:
: 3 kg	8 - 12	: 9 kg 5	11 - 16	:
: 9 kg	11 - 15	: 7 kg 2	10 - 15	:
: 8 kg	12 - 16	: 3 kg 2	8 - 12	:
: 5 kg 5	10 - 14	: 4 kg	9 - 13	:
: 6 kg	11 - 15	: 9 kg 3	11 - 16	:
: 5 kg 8	10 - 14	: 3 kg 5	9 - 13	:
: 4 kg 7	9 - 14	: 10 kg	12 - 16	:

Les valeurs moyennes obtenues sont :

Femelle : PM =  $9,7 \pm 0,24$   
PS =  $13,8 \pm 0,25$

PM = Pression moyenne  
PS = Pression systolique

Mâle : PM =  $10,05 \pm 0,25$   
PS =  $14,1 \pm 0,32$

D'après les valeurs ci-dessus, nous constatons que dans l'ensemble des résultats, bien qu'un peu plus élevés, sont du même ordre de grandeur.

Mais, de toute façon, il nous a semblé intéressant de le faire paraître à titre indicatif et non comparatif. En effet, ce tableau nous oblige à conclure que les valeurs de la pression artérielle chez le babouin, varient suivant les méthodes et les appareils.

### c) - DISCUSSION DES RESULTATS

Dans ce paragraphe, nous allons évoquer quelques problèmes relatifs aux mesures de pression artérielle en général, et en particulier ceux concernant nos mesures.

S'il est possible d'établir une moyenne concernant les mesures effectuées au niveau de l'artère fémorale, néanmoins on note des variations individuelles.

Nous allons donc chercher à étudier quels sont les facteurs pouvant provoquer ces variations individuelles/et cette amplitude élevée de nos valeurs de pression.

Ainsi, nous envisagerons successivement les variations propres à l'animal, puis celles concernant l'appareillage et enfin celles dues à l'interprétation des résultats.

#### Variations dues à la physiologie de l'animal

Il est reconnu chez l'homme que, l'âge, la digestion, l'exercice musculaire, les émotions sont autant de facteurs élevant les chiffres de pression artérielle, alors que le sommeil et la digestion les abaissent.

Chez le babouin, les mêmes variations physiologiques peuvent être prises en considération. En effet, GIONO Paulette (36), fait savoir que les variations de pression artérielle et surtout de la fréquence cardiaque qui se produisent chez cet animal sous l'influence de facteurs émotifs, peuvent être importantes.

### Variations dues aux accessoires

Outre ces variations dues à la physiologie de l'animal, les accessoires dans leurs formes et leurs dimensions, ainsi que par leur manipulation, interviennent pour modifier les mesures.

En médecine humaine, des Comités internationaux ont étudié différentes tailles de brassards en relation avec les différentes morphologies des sujets. Le brassard doit être 20 % plus large que le diamètre du bras ou de la jambe.

Il est donc établi que des différences de résultats existent quand on utilise pour des jambes ou des bras de diamètres différents, un même brassard.

### Variations dues à la lecture des résultats

Les facteurs de variation que nous venons de citer, concernent surtout les animaux et le matériel enregistreur. Mais la phase finale de la manipulation qui consiste à lire les enregistrements en concordance avec l'apparition et la disparition des bruits, peut être elle aussi une source d'erreurs.

Assez souvent, le niveau de pression systolique semble très élevé. Dans ce cas il s'agit plutôt de pressions dites "SUPRA-MAXIMALES" qui sont détectées par simple palpation du pouls après compression. Lorsque le pouls a disparu et que des bruits sont audibles, il s'agit de bruits artériels "SUPRA-MAXIMAUX".

Quant à la détermination du niveau de pression diastolique, elle a été longtemps un sujet de discussion. Pour certains auteurs, cette pression devait être enregistrée au moment de la cessation des bruits, pour d'autres, la minima correspond plutôt au moment où les bruits s'assourdissent. Mais il est établi, en Médecine humaine que la pression diastolique est celle provoquant la disparition totale des sons.

En ce qui concerne notre expérimentation, deux cas se présentent chez les animaux. Parfois un arrêt brutal de la perception des sons, permet un repère facile du niveau de la minima.

Mais parfois, jusqu'à des pressions très basses, il persiste encore de très petits bruits qui sont probablement des bruits liés au poils, mais surtout au tonus musculaire qui est assez élevé chez les babouins ; il nous a semblé alors raisonnable, dans ce cas, d'effectuer nos mesures au niveau de la transition.

CHAPITRE II : INFLUENCE DE L'ACEPROMAZINE SUR LA PRESSION ARTERIELLE.-  
-----

Dans ce chapitre qui constitue le centre de gravité de notre exposé, nous nous proposons d'élucider les modifications de la pression artérielle du babouin sous l'influence de l'acépromazine sous le nom déposé de Calmivet<sup>\*</sup>.

Après une brève étude du Calmivet<sup>\*</sup>, nous envisagerons successivement nos principes expérimentaux, avant d'énumérer les résultats obtenus à la suite d'une administration unique et celle d'une administration répétée. Ces résultats seront ensuite interprétés.

1° - ETUDE DU CALMIVET<sup>\*</sup> (VETOQUINOL)  
-----

1°) - PRESENTATION  
-----

Le Calmivet<sup>\*</sup> se présente sous forme d'une solution à 0,5 % d'acépromazine base sous forme de maléate acide.

Cette solution est jaunâtre, d'aspect huileux et d'odeur légèrement fade. Elle est contenue dans un flacon de 50 ml dosés à 250 mg d'acépromazine maléate.

2°) - ACTIONS PHARMACOLOGIQUES  
-----

Le Calmivet<sup>\*</sup> solution injectable a pour principe actif le maléate d'acépromazine caractérisé par :

- une action prédominante sous-corticale au niveau de l'hypothalamus de type adréno-lytique (sympathico-lytique),

- une action dépressive sur les composants du système méso-encéphalique qui contrôle le métabolisme basal, la température corporelle, le tonus vaso-moteur, le centre vomitif,

- une action dépressive sur le système nerveux de relation central et périphérique.

### 3°) - ACTIONS CLINIQUES

-----

Par ses propriétés pharmacologiques, le Calmivet<sup>x</sup> induit des actions cliniques intéressantes :

- une action neuroplégique qui se traduirait par une atténuation des phénomènes adrénurgiques (hyperthermie, hypertension, tachycardie) de la phase hyper-sympathicotonique du "STRESS", une atténuation du réflexe de vomissement,

- une action sur le psychisme se traduisant par une obtention rapide de l'état d'"indifférence" et de désintérêt, avec disparition des états d'agitation, d'excitation, ou d'agressivité déclenchés par des facteurs de l'environnement ou d'origine centrale et centro-médullaire.

- une action sur la motricité caractérisée par une relaxation nerveuse et musculaire, une atténuation des réflexes et de la perception de la douleur.

### 4°) - INDICATIONS

-----

Par son action tranquillisante, le Calmivet<sup>x</sup> est mis à profit dans de nombreuses indications :

#### a) - MEDECINE

- Etats agressifs, hallucinatoires, maniaques.
- Perversion de l'instinct maternel, cannibalisme.
- Démangeaisons liées à une irritation cutanée.
- Vomissements associés au "Mal de transport".

#### b) - MANIPULATIONS

- Capture
- Contention
- Transport

c) - CHIRURGIE

- Tranquillisation légère.
- Tranquillisation poussée pour intervention chirurgicale avec anesthésie locale.
- Pré-anesthésie.

5°) - POSOLOGIE

-----

a) - CHIENS - CHATS

Les posologies se traduisent par le tableau d'utilisation suivant :

Tableau n° 5 : Posologies du Calmivet<sup>x</sup> chez les petits animaux

-----			
: Dose pour 10 kg de poids vif :			
-----			
: Acépromazine :		: Calmivet 0,5 % :	
-----			
: Tranquillisation légère	:	:	:
Préanesthésie	:	:	:
: Voies I.M. et I.V.	: 2,5 mg	: 0,5 ml	:
-----			
: Tranquillisation poussée	:	:	:
: Voies I.M. et I.V.	: 5 mg	: 1 ml	:
-----			

b) - EQUINS - BOVINS

Là également, nous traduisons les posologies sous forme de tableau.

Tableau n° 6 : Posologies du Calmivet\* chez les grands animaux

Dose pour 100 kg de poids vif :			
	Acépromazine	Calmivet*	0,5 %
Tranquilisation légère			
Voie I.V.	5 mg	1 ml	
Voie I.M.	10 mg	2 ml	
Pré-anesthésie			
Voie I.M.	10 mg	2 ml	
Voie I.V.	5 mg	1 ml	
Tranquilisation poussée			
Voie I.V.	10 mg	2 ml	
Voie I.M.	20 mg	4 ml	

6°) - MODE D'ADMINISTRATION

- Voie intra-veineuse : temps de latence court, 5 à 7 minutes.
- Voie intra-musculaire : temps de latence, de 20 à 30 minutes.

Durée d'action identique pour les différentes voies, en moyenne 8 à 10 heures.

II° - NOS MODES OPERATOIRES

Dans ce paragraphe, nous évoquerons dans un premier temps la dose d'acépromazine et la voie d'administration que nous aurons jugés convenables aux besoins de notre expérimentation ; puis dans un deuxième volet, nous envisagerons les modalités de la mesure de la pression dans le temps suivant qu'il s'agisse d'une administration unique ou répétée de la drogue.

1°) - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION

-----

a) - DOSE

Nous avons précédemment vu, que les posologies usuelles de l'acépromazine varient suivant qu'il s'agisse de petits ou de grands animaux et pour la même catégorie d'animaux, celles-ci varient suivant l'effet clinique recherché.

Chez les petits animaux, carnivores notamment, les doses sont exprimées par 10 kg de poids vif ; chez les grands, c'est par 100 kg de poids vif.

Les babouins qui constituent notre lot d'expérimentation, ont un poids compris entre 4 et 9 kg ; d'autre part, à âge égal, le poids de ces animaux se rapproche beaucoup de celui des chiens.

Pour toutes ces raisons, nous sommes enclin à considérer à priori, que les babouins seraient sensibles aux mêmes doses d'acépromazine que celles préconisées chez les carnivores. Et, tenant compte des caractères de cette espèce qui la rapproche<sup>nt</sup> davantage de l'homme, au moins sur le plan physiologique, nous avons jugé raisonnable d'utiliser pour notre expérimentation la dose de tranquillisation poussée, soit 5 mg d'acépromazine pour 10 kg de poids vif. Cette posologie est en effet la plus proche de celle préconisée chez l'homme, mais surtout, elle est la plus sollicitée en clinique vétérinaire courante.

b) - VOIE D'ADMINISTRATION

Quant à la voie d'administration, deux possibilités nous étaient offertes : la voie intra-veineuse et la voie intra-musculaire.

La voie intra-veineuse est rendue délicate par la méthode de contention qui ne permet pas d'accéder facilement aux veines usuellement utilisées. D'autre part, c'est une voie traumatisante, et son temps de latence très court ne facilite pas une suivie de l'évolution tensionnelle aussitôt après l'administration du produit.

de la cuisse du membre opposé à celui qui porte le brassard. Dans ces conditions, tout en maintenant le brassard en place, nous injectons assez rapidement et comprimons aussitôt, afin de noter les variations intervenues dès les premières minutes.

## 2°) - LES MODALITES DE MESURE

-----

### a) - ADMINISTRATION UNIQUE

Dans le cas d'une administration unique, nous procédons d'abord par une mesure de la pression artérielle sur l'animal à l'état vigile. Au préalable nous prenons la précaution de préparer la seringue qui sera cachée à la vue de l'animal afin d'éviter toute influence émotionnelle sur les valeurs de pression. Une fois que les valeurs enregistrées sont devenues basses et constantes, nous injectons automatiquement la solution. De là, nous enregistrons le temps au bout duquel intervient la première modification de la pression et la nouvelle valeur de celle-ci. Ensuite nous effectuons les mesur<sup>es</sup> toutes les 5 minutes pendant les 30 minutes suivant l'injection, puis toutes les 10 minutes jusqu'au retour de la pression à ses valeurs basales.

### b) - ADMINISTRATION CHRONIQUE

La procédure est la même que précédemment, à la seule différence que les mesures se font toutes les cinq minutes après administration, jusqu'au retour à la normale de la pression.

## III° - RESULTATS ET DISCUSSION

-----

Dans ce paragraphe, nous envisagerons les résultats obtenus à la suite de l'administration unique d'une part, et de l'administration répétée du Calmi-vet<sup>x</sup>, de l'autre. Dans une seconde rubrique, nous allons interpréter ces résultats.

1°) - RESULTATS

-----

a) - ADMINISTRATION UNIQUE

° Conditions de manipulation

Avant d'énumérer les résultats obtenus, il nous convient de situer le cadre dans lequel nous avons mené ces expériences.

Ces conditions de manipulation ont déjà été effleurées dans les parties précédentes. Le babouin, capturé par l'une de nos méthodes précitées, est maintenu dans la chaise à contention pendant au moins 30 minutes, temps que nous estimons nécessaire pour sa récupération physique et morale. Au préalable, nous maintenons le brassard enlacé à une jambe, et la solution prête à l'injection.

Après ces 30 minutes de pose, nous procédons à une série de compressions pour rassurer l'animal que le brassard qu'il porte, n'est pas pour lui faire du mal. Si l'animal manifeste un mécontentement, nous lui réflétons une banane dans le but d'instaurer le reflexe conditionné. De là, celui-ci reste calme et prêt à coopérer. Nous effectuons alors une série de mesures, jusqu'à obtenir des valeurs basses et constantes. Automatiquement après la dernière mesure, nous injectons la solution en intra-musculaire au niveau de la cuisse du membre opposé au porteur du brassard. Après cette injection, nous procédons à une mesure minute par minute jusqu'au moment où intervient la première variation de pression ; à partir de ce moment là, les mesures se feront toutes les 5 minutes pendant les 30 premières minutes, ensuite toutes les 10 minutes jusqu'au retour à la normale de la pression.

• RESULTATS ET STATISTIQUE

Les résultats obtenus dans ces conditions, ont été reportés dans les tableaux ci-après. Quant à l'étude statistique, elle porte sur la moyenne des modifications tensionnelles en fonction du temps ; ces valeurs seront également portées sur un tableau.

° Résultats

Tableau n° 7 : Résultats des mesures faites après administration unique du  
Calmivet\*

Animaux	I		II		III	
Temps après injection (mn)	PS	Pd (mm Hg)	PS	Pd (mm Hg)	PS	Pd (mm Hg)
0	150	95	150	100	165	125
3	120	80	120	80	150	120
5	120	80	110	75	150	120
10	125	80	100	75	110	70
15	125	80	125	80	110	70
20	130	85	130	85	140	90
25	130	85	135	95	145	95
30	140	90	135	95	145	95
35	150	90	140	95	150	95
45	150	90	150	100	145	95
55	150	105	150	100	145	95
65	155	80	150	90	145	95
75	150	120	150	90	145	95

Références : PS = Pression systolique

Pd = Pression diastolique

Tableau n° 8 : Résultats des mesures faites après administration unique  
 -----  
 du Calmivet\* (suite)  
 -----

Animaux	IV		V		VI	
Temps après injection (mn)	PS	Pd	PS	Pd	PS	Pd
0	160	100	150	100	145	95
3	160	100	120	85	105	85
5	150	95	120	80	105	85
10	145	95	130	90	120	90
15	145	95	140	90	135	95
20	150	95	140	90	145	95
25	160	100	145	95	145	95
30	160	100	145	95	145	95
35	175	90	150	100	170	130
45	175	100	150	100	170	110
55	175	110	150	100	-	-
65	180	110	175	110	-	-
75	180	140	-	-	-	-

Tableau n° 9 : Résultats des mesures faites après administration unique  
du Calmivet (suite)

Animaux	VII			VIII			IX		
Temps après injection (mm)	PS	-	Pd	PS	-	Pd	PS	-	Pd
0	150	-	100	170	-	120	150	-	95
3	140	-	110	150	-	105	130	-	85
5	140	-	110	150	-	105	130	-	85
10	135	-	95	135	-	90	125	-	80
15	130	-	90	130	-	90	120	-	80
20	125	-	90	125	-	80	115	-	75
25	135	-	95	145	-	85	125	-	80
30	140	-	95	150	-	90	130	-	85
35	150	-	100	150	-	90	140	-	90
45	150	-	100	150	-	90	150	-	95
55	150	-	100	165	-	115	150	-	95
65	-	-	-	170	-	120	150	-	95
75	-	-	-	170	-	120	-	-	-

° Etude statistique

Cette étude statistique portera sur l'établissement de la moyenne de la chute tensionnelle en fonction du temps, ensuite une illustration de cette moyenne statistique par une courbe.

Tableau n° 10 : Moyenne statistique de la chute tensionnelle

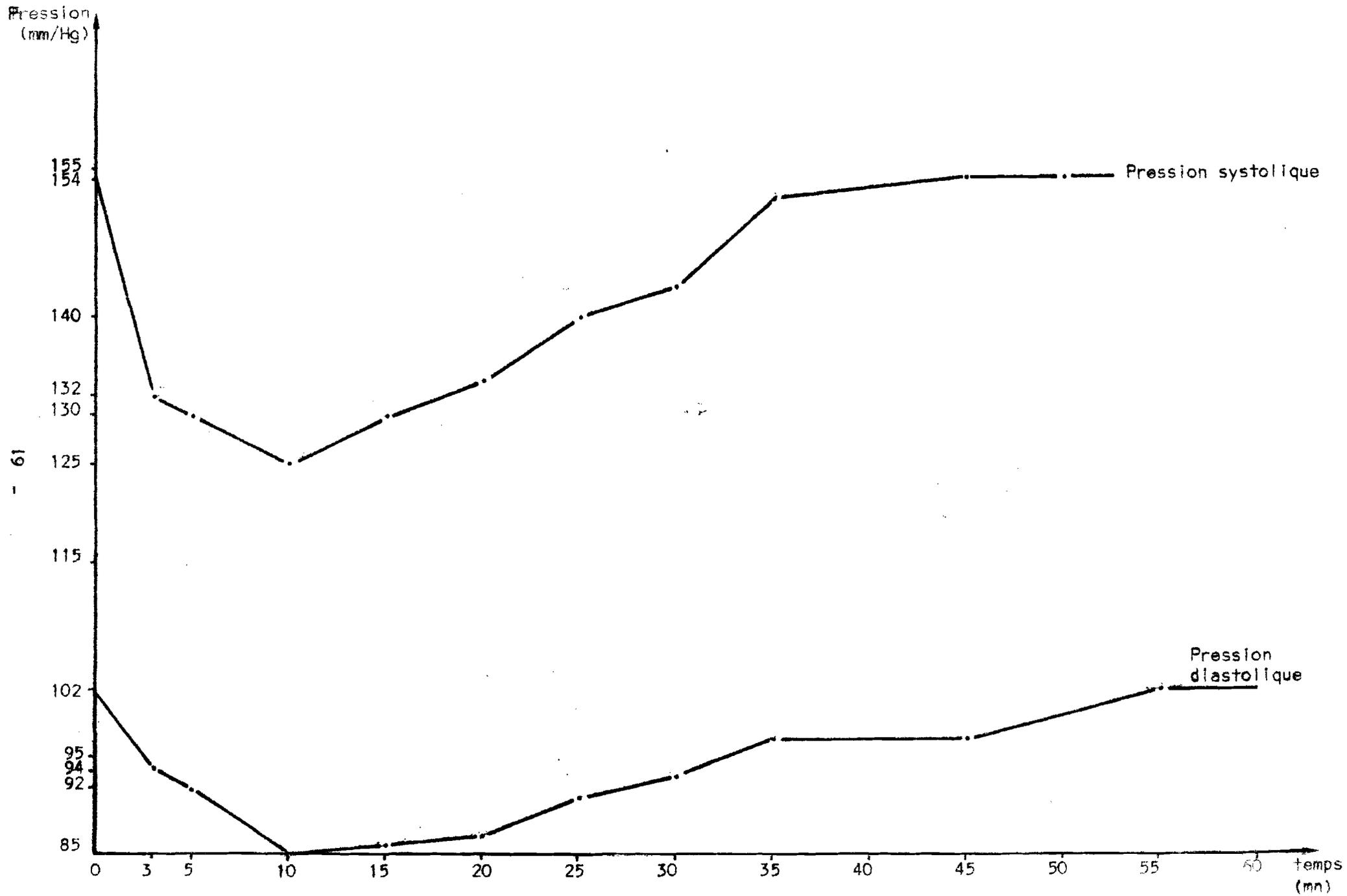
Temps après injection (mm)	P. Syst. moy.	P. diast. moy.
0	154	102
3	132	94
5	130	92
10	125	85
15	130	86
20	133	87
25	140	91
30	143	93
35	152	97
45	154	97
55	154	102
65	-	-

Références :

P. Syst. moy. = Pression systolique moyenne

P. diast. moy. = Pression diastolique moyenne

Graphique n° 1 : COURBE DE LA CHUTE TENSIONNELLE MOYENNE APRES ADMINISTRATION DE L'ACEPPROMAZINE.-



• AUTRES PARAMETRES

Il s'agit de certaines variations physiologiques intervenues à la suite de l'administration du calmivet<sup>x</sup>, et que nous avons retenues dans le but de consolider l'interprétation de nos résultats. Ces variations portent notamment sur la fréquence cardiaque appréciée à partir du pouls, la vasomotricité intéressant l'artère fémorale elle-même et la sédation. En effet, nous avons pu constater que ces paramètres varient en durée, en fonction du sujet. D'autre part nous avons noté une corrélation entre la durée de la chute tensionnelle et celle de la tachycardie et de la vasodilatation qui interviennent. Par contre, aucun rapport n'est établi entre l'action sédative et l'hypotension ; certains animaux demeurent vigilants malgré le Calmivet<sup>x</sup> mais subissent une chute inévitable de leur tension.

En plus, chez les babouins qui se sont avérés plus sensibles à l'action tranquillisante du Calmivet<sup>x</sup>, la chute de la tension précède toujours cette sédation, et la pression se normalise avant même le réveil de l'animal.

CONCLUSION

-----

A la suite de l'administration de l'acépromazine à la dose unique de 0,5 mg/kg en IM, nous remarquons une différence individuelle quant à la sensibilité des babouins au produit. Bien que l'hypotension se manifeste aussi bien chez les animaux les moins sensibles que chez les plus sensibles, cette chute tensionnelle est un peu moins importante chez les premiers que chez les seconds ; et d'une manière générale, la durée et l'intensité de l'hypotension sont identiques au niveau de chaque catégorie.

D'autre part, chez les babouins qui se sont avérés sensibles à la dose d'acépromazine utilisée, l'hypotension apparaît à peu près cinq minutes avant la sédation, pour s'estomper quelques minutes avant la fin de cette tranquillisation.

Dans tous les cas, la baisse tensionnelle ne dure que juste le temps de l'action cardiovasculaire se traduisant par la tachycardie et la vasodilatation.

La moyenne de la chute tensionnelle effectuée pour l'ensemble des animaux, montre que cette hypotension qui intervient dès la 3ème minute de l'injection du Calmivet<sup>x</sup> en I.M., atteint son maximum à la 10ème minute, et dure environ 1 heure ; elle affecte davantage la pression systolique (18,8 pour 100) que la pression diastolique (16,6 pour 100).

b) - ADMINISTRATION CHRONIQUE

° Conditions de manipulation  
-----

Elles sont les mêmes que celles évoquées dans le cas de l'administration unique et ne diffèrent que par les mesures qui cette fois-ci s'effectuent toutes les 5 minutes jusqu'à normalisation de la pression. Mais un détail est à signaler qui est que dans cette seconde phase expérimentale, nous avons opéré sur un seul animal et ceci pour plusieurs raisons :

- Facteurs liés au temps d'expérimentation

Nous avons déjà relaté, dans les chapitres précédents, toutes les dispositions que nous prenons, afin d'opérer sur l'animal à l'état le plus calme possible. Et pour réussir dans cette démarche, nous ne lésinons pas sur le temps ce qui fait que dans le plus favorable des cas, nous passons au moins 2 heures avant d'obtenir une pression basse et constante. De là, il faudrait injecter le produit et suivre l'évolution tensionnelle induite jusqu'au retour à la normale. Or, à priori, nous ne pouvons pas limiter dans le temps les modifications qui interviendraient et cela d'autant plus que, sur la notice du Calmivet<sup>x</sup>, son action durerait en moyenne 8 à 10 heures.

Pour toutes ces raisons donc, il nous fallait prévoir une journée par animal. Et comme il s'agit d'une expérimentation chronique, il est hors de propos d'alterner les opérations. Le second facteur inhérent au temps est la durée totale de cette phase expérimentale dont le but est d'obtenir un résultat tangible donc pondéré.

- Facteurs techniques

Il s'agit là des facteurs liés à l'insuffisance de matériels, mais surtout au manque d'aides. Le laboratoire qui nous a prêté ses services, ne disposait que de la seule chaise à contention et du seul sphygmotensiomètre. En plus, le personnel déjà réduit, était beaucoup pris pour nous prêter main forte.

- Facteurs liés aux résultats obtenus dans le cas de l'administration unique

En dépit de la différence d'âge, de poids et de sensibilité, l'administration de l'acépromazine a induit une chute tensionnelle chez tous les animaux. Une différence se manifeste cependant, liée au degré et à la durée de l'hypotension. Néanmoins, nous l'avons vu, cette différence est négligeable. Pour toutes ces raisons donc, nous sommes enclin à considérer qu'un seul résultat est valable dans le cas de l'administration chronique.

° Résultats et conclusion

. Résultats

Les résultats obtenus dans ces conditions sont énumérés dans les tableaux ci-après. Nous avons procédé à une injection par jour.

Tableau n° 11 : Résultats des mesures faites à la suite d'une administration  
chronique du Calmivét \*

Dates	09.02.81	10.02.81	11.02.81	12.02.81	13.02.81
Temps (mn) après injection:	PS Pd	PS Pd	PS Pd	PS Pd	PS Pd
0	:145 100	: 145 100	: 145 105	: 145 100	: 150 100
5	:130 90	: 140 100	: 140 100	: 115 95	: 140 95
10	:100 80	: 120 80	: 120 90	: 100 85	: 135 90
15	:110 90	: 125 90	: 130 95	: 115 95	: 145 100
20	:115 95	: 125 90	: 140 105	: 130 105	: 145 100
25	:120 100	: 135 105	: 145 105	: 140 105	: 165 110
30	:125 100	: 135 105	: 145 105	: 145 105	: 175 120
35	:130 100	: 140 105	: 145 105	: 145 105	: 165 120
40	:135 110	: 140 110	: 145 105	: 145 105	: 165 100
45	:140 105	: 145 100	: - -	: - -	: 150 100
50	:145 100	: 145 100	: - -	: - -	: 150 100
55	:145 100	: 145 100	: - -	: - -	: 150 100
	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:

Tableau n° 12 : Résultats des mesures faites à la suite de l'administra-  
 tion chronique du Calmivet\* (suite)

Dates	14.02.81		15.02.81		16.02.81		17.02.81		18.02.81	
Temps (mn) après injection	PS	Pd								
0	150	100	150	105	150	100	150	100	150	105
5	140	90	130	90	135	95	135	95	140	100
10	120	85	135	90	140	95	140	95	120	100
15	145	105	145	95	145	100	145	100	130	100
20	200	120	150	100	145	100	145	100	140	100
25	195	115	175	115	155	100	145	100	150	105
30	195	115	175	110	160	105	190	105	150	105
35	175	110	205	120	160	110	165	105	150	105
40	150	100	215	140	170	115	155	105	150	105
45	150	100	195	110	165	105	150	100	-	-
50	150	100	165	105	150	100	150	100	-	-
55	-	-	150	105	150	100	150	100	-	-
60	-	-	150	105	150	100	150	100	-	-

Tableau n° 13 : Résultats des mesures faites à la suite de l'administration  
chronique du Calmivet\* (suite)

Dates	19.02.81		20.02.81		21.02.81		22.02.81		23.02.81	
Temps (mn) après injection	PS	Pd								
0	155	105	155	105	145	100	150	105	145	100
5	125	95	145	100	125	100	145	100	140	95
10	120	95	135	100	145	100	150	105	145	100
15	145	100	145	100	145	100	150	105	145	100
20	155	105	155	105	145	100	150	105	145	100
25	155	105	155	105	-	-	-	-	-	-
30	155	105	155	105	-	-	-	-	-	-

Tableau n° 14 : Résultats des mesures faites à la suite de l'administration  
chronique du Calmivet\* (suite)

Dates	24.02.81		25.02.81	
Temps (mn) après injection	PS	Pd	PS	Pd
0	150	100	150	100
5	145	95	150	95
10	150	100	150	100
15	150	100	150	100
20	150	100	150	100

## . Conclusion

L'administration chronique de l'acépromazine à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg, se traduit par une tolérance hypotensive qui se manifeste après une évolution en trois phases :

- une première phase au cours de laquelle on note une chute tensionnelle similaire à celle obtenue dans le cas d'une administration unique. Cette phase dure en moyenne 4 jours,

- une deuxième phase allant du 5<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> jour de l'administration, et caractérisée par une hypertension faisant la transition entre le stade d'hypotension et le stade de la normalisation de la pression,

- une troisième phase qui correspond à celle de la tolérance hypotensive et qui s'annonce dès le 10<sup>ème</sup> jour, pour s'affirmer au 16<sup>ème</sup> - 17<sup>ème</sup> jour de l'administration. Cette dernière phase est concomitante avec une tolérance sédatrice et se caractérise par une réduction progressive de l'hypotension tant en intensité qu'en durée.

## 2°) - DISCUSSION -----

Dans ce chapitre, nous tâcherons d'élucider le mécanisme par lequel, l'acépromazine intervient pour déterminer une hypotension, mais également le mécanisme qui conduit à la tolérance hypotensive observée.

C'est à ASTLEY Cooper que revient le mérite de la découverte des mécanismes de la régulation de la pression artérielle. Cet auteur a constaté qu'une occlusion des carotides communes chez le chien, se traduisait par une tachycardie et une hypertension générale, alors que la désocclusion entraînait le phénomène inverse : ralentissement du coeur, retour du coeur à sa fréquence normale et retour de la pression à son niveau antérieur.

C'est alors que ASTLEY émit l'hypothèse que cette occlusion engendrait une chute de pression au niveau du cerveau où se trouveraient des centres qui réagissent à cette chute et entraînent une réaction compensatrice caractérisée par la tachycardie et l'hypertension. La désocclusion des carotides, entraînerait la réaction inverse.

En 1900, PAGANO et SICILIANO, reprenant les travaux de ASTLEY Cooper, ont remarqué que si l'occlusion des carotides communes occasionnait une accélération cardiaque et une hypertension générale, ces réactions n'étaient nulles et liées à une sensibilité directe des centres cardiovasculaires, mais provoquée, au contraire par un mécanisme réflexe. Des récepteurs sensibles aux variations de la pression artérielle étaient localisées, d'après ces auteurs, dans les carotides communes et déclenchaient par voie réflexe, les réactions des centres cardiovasculaires.

Ainsi était née la théorie réflexe de l'homéostasie tensionnelle qui fût démontré en 1924 par H.E. HERING, E. KOCH et C. HEYMANS. Ces auteurs ont montré que des récepteurs sensibles à la pression artérielle seraient localisés au niveau de la crosse aortique, du coeur gauche et des sinus carotidiens. Ces pressor-récepteurs sont liés aux centres cardiovasculaires par le nerf de Cyon-Ludwig d'une part, et le nerf de Hering de l'autre. Les voies efférentes sont représentées par les nerfs vague et sympathique pour le coeur, les nerfs sympathiques pour les vaisseaux. Les voies efférentes cardiaques règlent le débit cardiaque et la contractilité myocardique, tandis que les voies efférentes vasomotrices règlent le tonus neurogène des vaisseaux périphériques de résistance et de capacité.

Si l'on voulait, au terme de cette historique classer les différents mécanismes envisagés en fonction de la place qu'ils occupent dans le maintien de l'homéostasie tensionnelle, on serait amené à placer en tête les adaptations du tonus vasomoteur et celles du débit cardiaque. Or, il s'agit là de deux réactions obéissant à des commandes nerveuses reflète de l'activité de centres bulbaires dont l'action tonique basale est réglée par les afférences réflexes sino-carotidiens et aortiques.

A quels niveaux agirait donc l'Acépromazine pour induire une hypotension !

GOODMAN (1975) rapporte que chez l'homme normal, l'administration IV de la chlorpromazine considérée comme prototype des phénothiazines, se traduit par une hypotension orthostatique liée à une combinaison d'actions centrale et vasculaire de la drogue ; la tachycardie qui intervient, aurait une origine réflexe.

Nos méthodes d'investigation ne sont certes pas très poussées pour nous permettre une contradiction sûre ; mais dans le cas de l'acépromazine administrée en I.M. chez le babouin, l'hypotension intervenant indépendamment de l'action curative de la drogue, nous sommes enclin à considérer que l'acépromazine induit une hypotension par action uniquement au niveau périphérique cardio-vasculaire. Cette action cardio-vasculaire se traduit, nous l'avons déjà dit, par une tachycardie et une vasodilatation concomitantes à l'hypotension. Nous envisagerons alors dans quelles mesures ces deux facteurs favorisent-ils cette chute de tension.

Le maintien de l'homéostasie tensionnelle est assuré par le jeu remarquablement équilibré du débit cardiaque et des résistances périphériques. Aussi, sur le plan pratique, peut-on reprendre la formule de GREEN (1944) et écrire :  
Pression artérielle (mm Hg) = Débit cardiaque (ml/mn) x Résistances périphériques (unités Green).

Le débit cardiaque est fonction de la fréquence cardiaque et du volume de l'ondée systolique ; mais c'est avant tout par ses variations de fréquence que le coeur adapte son débit aux besoins de l'homéostasie tensionnelle (KAYSER 1963). Théoriquement donc, une variation de la fréquence se répercutera sur le débit cardiaque et dans le cas de l'acépromazine qui induit une tachycardie par action probablement anticholinergique comme en témoigne la simultanéité de l'hypotension avec cette tachycardie, l'augmentation possible du débit cardiaque n'a pas été suffisante pour compenser la vasodilatation et maintenir la pression artérielle à sa valeur basale. Nous déduisons alors qu'avant tout c'est par la prédominance de son action au niveau vasculaire, que l'acépromazine occasionne une hypotension.

Mais quel est le mécanisme par lequel, l'acépromazine intervient pour induire cette baisse des résistances périphériques responsables de l'hypotension !

Le muscle lisse des artères est innervé par des fibres nerveuses du système nerveux autonome, représentées par des fibres adrénergiques sympathiques et des fibres nerveuses cholinergiques sympathiques.

Nor-adrénaline  
La/ (NA) libérée au niveau des terminaisons nerveuses des fibres, agit par l'intermédiaire de récepteurs alpha et bêta adrénergiques. La stimulation des récepteurs alpha cause la contraction, c'est-à-dire la vasoconstriction tandis que celle des récepteurs bêta cause le relâchement, c'est-à-dire la vasodilatation.

Les récepteurs alpha sont représentés dans la quasi-totalité du réseau vasculaire. Les récepteurs bêta sont moins répandus ; ils prédominent dans les vaisseaux des muscles squelettiques.

L'Acétylcholine (Ach) libérée par les fibres cholinergiques sympathiques, induit une action vasodilatatrice (MEYER 1977).

Quel est donc, le mécanisme par lequel l'acépromazine intervient pour déterminer une vasodilatation.?

L'Ach induisant un relachement au niveau périphérique, la vasodilatation acépromazinique n'est donc pas liée à une action anticholinergique qui se traduirait <sup>conséquemment</sup> par une tendance à la vasoconstriction. Une synergie d'action est à écarter quand on considère que les deux substances sont antagonistes. L'acépromazine induirait donc une vasodilatation par son influence sur le second médiateur chimique, c'est-à-dire la NA. Cette NA, par les récepteurs alpha du muscle lisse des artères, cause une vasoconstriction, tandis que par les récepteurs bêta, elle occasionne une vasodilatation. La baisse des résistances périphériques suivant l'administration de l'acépromazine, laisse donc apparaître une seule hypothèse : l'acépromazine bloque l'action alpha adrénergique au niveau vasculaire, ce qui se traduit par une prédominance des effets bêta, d'où vasodilatation.

La tolérance hypotensive qui se manifeste après plusieurs jours d'administration chronique de l'acépromazine, nous semble avoir trois explications possibles :

1°) - Une réaction humorale réflexe se traduisant par une décharge d'adrénaline médullo-surrénalienne en quantité de plus en plus importante, aboutissant à une libération progressive du sympathique. C'est ce phénomène de libération du sympathique qui se produirait probablement au niveau sous-cortical où l'acépromazine a une action prédominante adrénolytique, et qui expliquerait l'apparition d'une tolérance sédative. Et c'est peut-être par l'abondance de cette décharge de catécholamines, que nous avons une hypertension faisant la transition entre la phase d'hypotension et celle de la tolérance hypotensive.

2°) - Un renforcement du mécanisme de défense de l'organisme se trouvant par une synthèse abondante d'enzymes détruisant systématiquement les molécules médicamenteuses. Cette seconde hypothèse ne nous paraît pas suffisante pour justifier le stade d'hypertension.

3°) - Un renforcement du mécanisme de défense associé à une décharge de catécholamines médullo-surrénales, ce dernier élément intervenant au cours de la phase d'hypertension.

### 3°) - INFLUENCE DE L'ATROPINE

-----

Il est recommandé, quand on utilise l'acépromazine comme préanesthésique de l'associer au sulfate d'atropine (0,04 mg/kg) avant l'administration de l'anesthésique général, afin de minimiser ou de prévenir les effets vagues qui induirait une bradycardie ou un arrêt cardiaque (MEYER Jones 1977). Nous avons alors cherché à examiner dans quelles mesures cette association influencerait la pression artérielle.

#### - Conditions de manipulation

-----

Les essais ont été menés sur deux babouins auxquels nous avons administré dans un premier temps l'acépromazine (0,5 mg/kg) et suivi l'évolution tensionnelle, puis 48 heures après, l'association atropine (0,04 mg/kg)-acépromazine (0,5 mg/kg). Dans ce second cas, après avoir évalué la pression artérielle de l'animal à l'état vigile, nous avons d'abord injecté l'atropine en sous-cutané puis noté le nouveau niveau de pression avant d'administrer l'acépromazine ; d. là nous mesurons la pression artérielle suivant la même chronologie que dans le cas de l'acépromazine seule, c'est-à-dire toutes les 5 minutes durant les 20 premières minutes, ensuite toutes les 10 minutes jusqu'au retour de la pression à sa valeur basale.

- Résultats et conclusion

---

. Résultats

Les résultats obtenus dans ces conditions sont portés dans les tableaux ci-après et illustrés par des graphiques. Le temps zéro sur les courbes correspond aux moments de l'injection du Calmivet<sup>x</sup> et seules les pressions systoliques sont portées sur les graphiques.

. Conclusion

Ces résultats nous font remarquer que l'administration préalable de l'atropine se traduit par une hypertension, mais que néanmoins il apparaît une chute de pression après l'administration consécutive de l'acépromazine. Cette chute, bien qu'elle n'atteigne pas le niveau de celle induite par le Calmivet<sup>x</sup>, seul, dure un peu plus longtemps. D'autre part, l'écart entre la valeur de pression de départ et celle de la limite inférieure de chute, est plus accentué dans le cas de l'association atropine-Calmivet<sup>x</sup> que dans le cas du Calmivet<sup>x</sup> seul ; aussi, le niveau inférieur de chute est plus tardif dans le premier cas que dans le second.

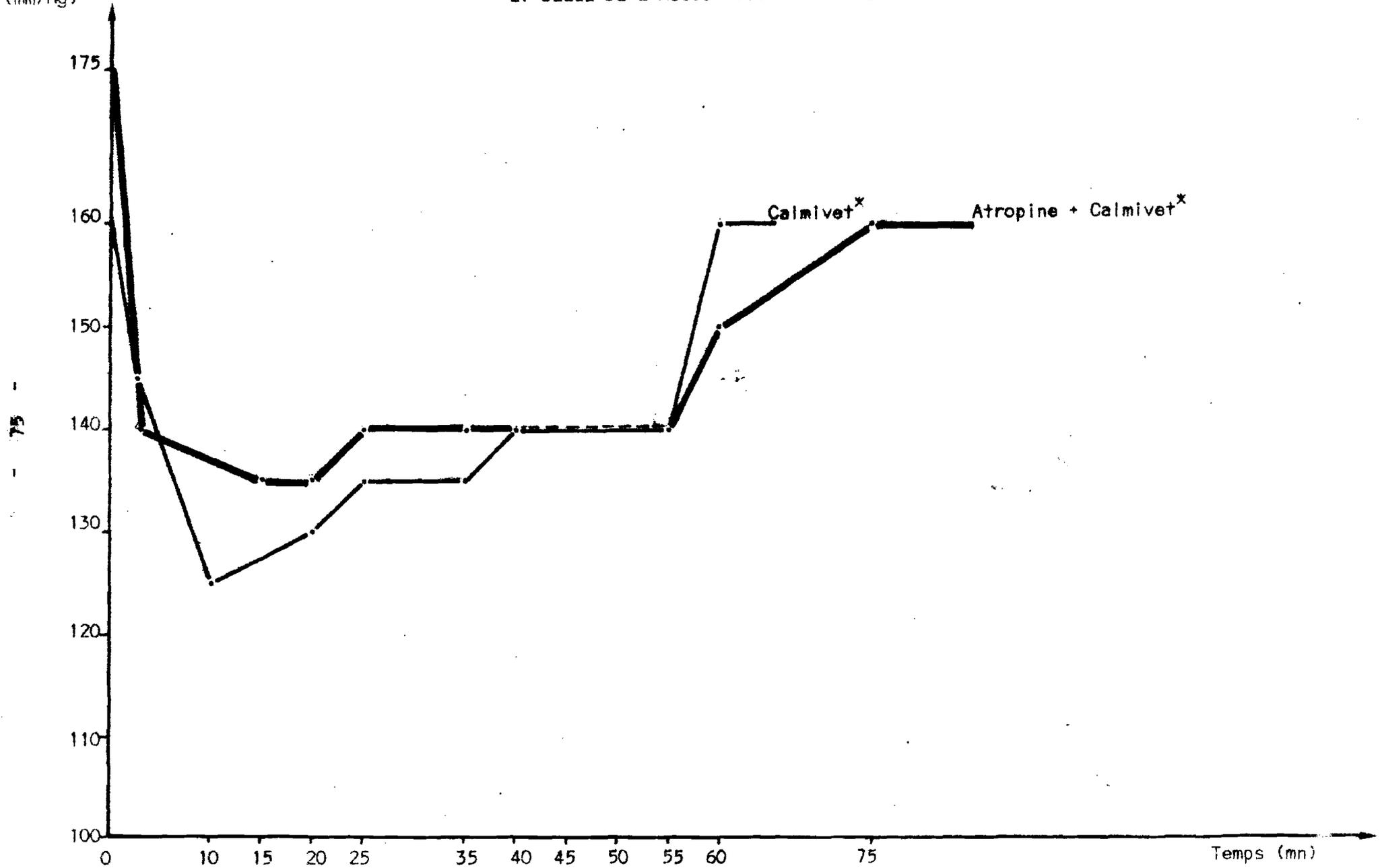
Nous pouvons donc conclure que l'atropine n'empêche pas la chute tensionnelle induite par l'acépromazine, mais que bien au contraire elle potentialise cet effet, Cependant, l'association atropine-acépromazine présente l'avantage de maintenir l'hypotension acépromazinique dans des limites physiologiques compatibles.



ANIMAL (1)

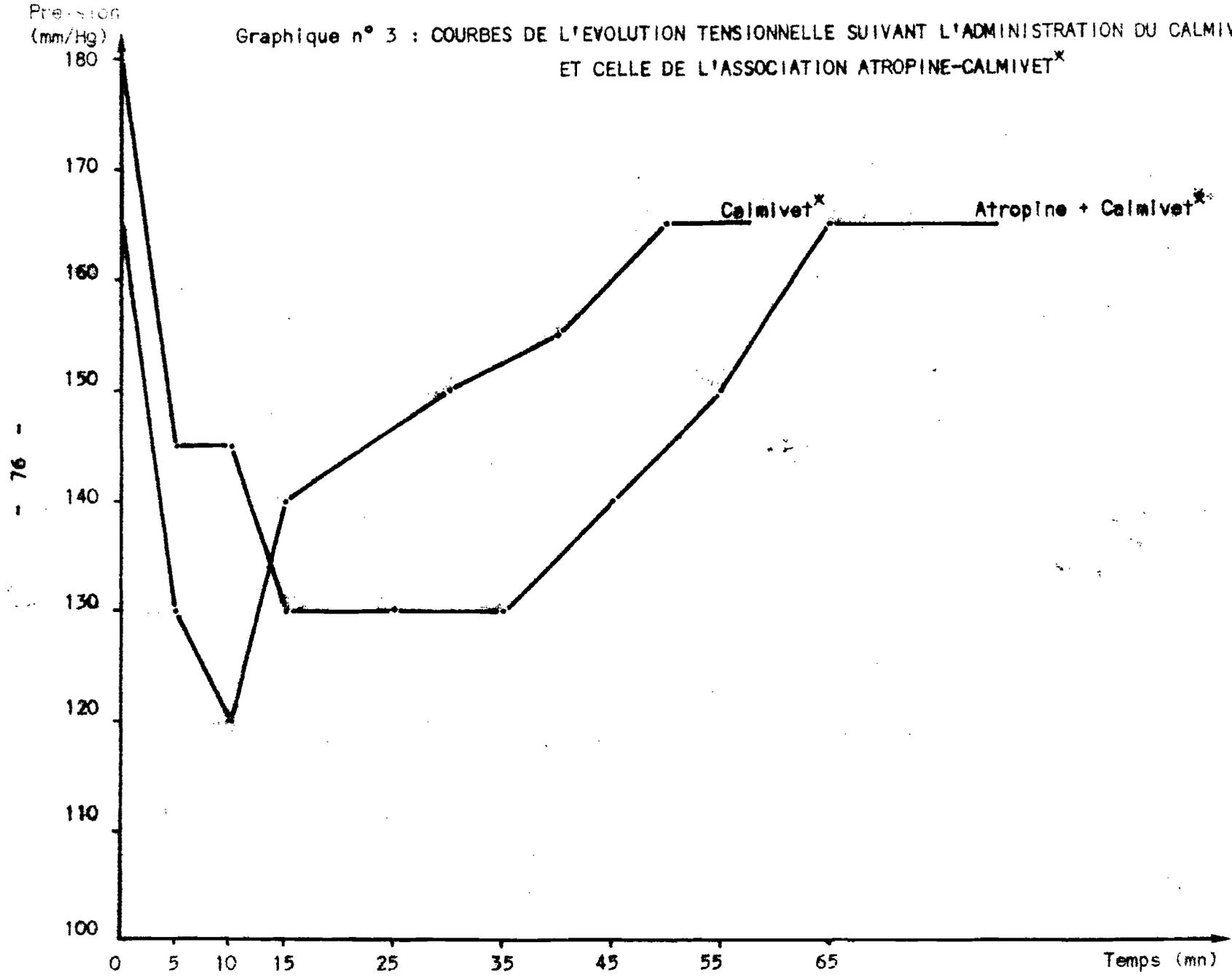
Graphique n° 2 : COURBES DE L'EVOLUTION TENSIONNELLE SUIVANT L'ADMINISTRATION DE CALMIVET<sup>x</sup>  
ET CELLE DE L'ASSOCIATION ATROPINE-CALMIVET<sup>x</sup>

Pression  
(mm/Hg)



ANIMAL (11)

Graphique n° 3 : COURBES DE L'EVOLUTION TENSIONNELLE SUIVANT L'ADMINISTRATION DU CALMIVET<sup>x</sup>  
ET CELLE DE L'ASSOCIATION ATROPINE-CALMIVET<sup>x</sup>



II CONCLUSIONS

-----  
G E N E R A L E S  
-----

## C O N C L U S I O N S

-----

Les Neuroleptiques dérivés de la phénothiazine constituent un groupe de médicaments qui, en raison de leur large spectre d'actions pharmacologiques, sont beaucoup sollicités tant en Médecine humaine qu'en Médecine vétérinaire. Mais à côté de leurs effets recherchés, apparaissent d'autres effets secondaires néfastes dont principalement ceux traduisant leurs actions au niveau du système cardio-vasculaire.

En effet, SAKALIS (1972) rapporte que chez l'homme, l'administration I.V. de la chlorpromazine considérée comme le prototype des phénothiazines, se traduit par une hypotension orthostatique pouvant aboutir à une syncope. Cependant, une tolérance hypotensive se développerait après plusieurs semaines d'administration chronique.

Nous nous sommes alors proposé d'étudier dans quelles mesures un autre dérivé phénothiazinique affecterait cette pression artérielle, en utilisant le babouin comme animal d'expérience. Le choix de cet autre dérivé a porté sur l'acépromazine (Calmivet<sup>x</sup>) en raison de la place qu'elle occupe, comme en témoigne sa très large indication thérapeutique tout au moins en clinique vétérinaire courante. L'adoption du singe cynocéphale (Papio) pour notre expérimentation est liée aux caractères morphologique, anatomique et physiologique de cet<sup>te</sup> espèce, qui le rapprochent davantage de l'homme au moins dans le comportement pharmacologique.

Pour nos mesures de pression, nous avons fait appel à la méthode auscultatoire par enregistrement des sons de KOROTKOFF au moyen du brassard couplé au stéthoscope. Ainsi, il nous est apparu que les meilleurs enregistrements étaient obtenus en plaçant le dispositif de compression autour de la jambe, en regard de l'artère fémorale, l'animal étant maintenu en position assise sur la chaise à contention.

La première étape de notre expérience a consisté, après conditionnement des animaux, à l'évaluation de leur pression artérielle à l'état vigile. La moyenne statistique des valeurs obtenues dans nos conditions de manipulation, nous donne 150 mm Hg pour la pression systolique et 100 mm Hg pour la pression diastolique.

L'administration I.M. de l'acépromazine à la dose de 0,5 mg/kg, se traduit par une chute tensionnelle qui intervient à la 3<sup>ème</sup> minute, atteint son maximum à la 10<sup>ème</sup> minute et dure environ 1 heure. Cette hypotension qui affecte davantage la maxima (18,8 p. 100) que la minima (16,6 p. 100), est indépendante de l'action sédatrice de la drogue et n'est pas empêchée par l'atropine.

L'administration chronique de l'acépromazine à la dose quotidienne de 0,5 mg/kg se traduit quant à elle par une tolérance hypotensive suivant une évolution en 3 phases :

- une première phase au cours de laquelle on note une chute tensionnelle similaire à celle obtenue dans le cas d'une administration unique. Cette phase dure environ 4 jours ;

- une deuxième phase allant du 5<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> jour de l'administration caractérisée par une hypertension faisant la transition entre le stade de l'hypotension et le stade du retour de la pression à ses valeurs basales ;

- une troisième phase qui correspond à celle de la tolérance hypotensive et marquée par une baisse progressive de l'hypotension aussi bien en durée qu'en intensité. Cette phase qui s'annonce au 10<sup>ème</sup> jour pour s'affirmer vers le 17<sup>ème</sup> jour, est concomitante avec une tolérance sédatrice.

B I B L I O G R A P H I E

-----

1. ALEXANDER (C.S.) and NINO (A.).-  
Cardiovascular complications in young patients taking psychotropic drugs. Am Heart J., 1969, 78 : 757-769.
2. ANONYME.-  
Sénégal (République du).- Atlas National du Sénégal.- Dakar : ISEA, 1977.- 147 p.
3. ARNOULA (P.) ; LAMARCHE (M.) et SIMON (A.).-  
Les modifications de la pression artérielle générale par occlusion d'une artère pulmonaire au cours de la branchospirométrie séparée chez le chien anesthésié.- C.R. Soc. Biol., 1954, 148 (1-2) : 161-167.
4. BEATTIE (I.A.), BERRY (P.A.) et LISTER (R.E.).-  
Methods for detecting anti-anxiety drugs using baboons (*Papio cynocephalus*).- Brit. J. of Pharm., 1970, 38 (2) : 460-461.
5. BINET (L.) ; STRUMZA (M.V.) ; ZACOUTO (F.) et CORABOEUF (E.).-  
Effets sur la pression artérielle du chien de courtes stimulations électriques transthoraciques.- C.R., Soc. Biol., 1956, 150 (1) : 15-18.
6. BLACKWELL (R.) ; VALE (W.) ; RIVIER (C.) and GUILLEMIN (R.).-1973  
Effect of perphenazine on the secretion of prolactin in vivo and in vitro.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 142 : 68.
7. BOISSIER (J.R.) et SIMON (P.).-  
Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope.- Thérapie, 1966, 21 (3) : 799-817.
8. BOULAY (J.L.).-  
Utilisation du babouin (*Papio*) en pharmacologie expérimentale.- Th. méd. vét. : 1974, n° 66.
9. BRAWERS (R.J.).- Les primates animaux de laboratoire.- Th. Méd. Vét. : Paris, 1964.

10. BREUNINGER (H.).-  
Mesure de la pression artérielle des petits animaux.- *Arzneimittel forsch.*,  
1956, 6 : 222-225
11. CARRAUD (Nicole Mme).-  
Etude de la pression artérielle chez le chien par une méthode d'enreg-  
gistrement non sanglante ; *Th. Méd. Vét.* : Lyon, 1971 ; 53
12. CHEVILLARD (L.) et GIONO-BARBER.-  
Action vasodilatatrice de la chlorpromazine chez le cobaye.- *C.R.*  
*Soc. Biol.* 1956, 150 : p. 330-332.
13. CHEVILLARD (L.), GIONO-BARBER (H.) et MASSIANI (F.).-  
Mesure indirecte par méthode oscillométrique de la pression artérielle  
chez le rat.- *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148 : 877-880.
14. COLLETTE (W.L.) and MERIWETHER (W.F.).-  
Some changes in the peripheral blood of dogs after administration of  
certain tranquilisers and narcotics. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1965  
60 : 1223.
15. DELAY (J.). and DENIKER (P.).-  
Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue  
de 4560 RP. Le congrès des Al. et Neurol. de langue française. In *C.R.*  
du Congrès.- Paris : Masson et Cie, 1952.
16. DELAY (J.) ; DENIKER (P.) et THUILLIER (J.).-  
Etude expérimentale de l'action neuroleptique de la chlorpromazine et  
de la réserpine sur la "souris tournante" ; *C.R. Soc. Biol.*, 1956,  
150 (1-2) : 129-131.
17. DE LA PENA, MATTHIJSSSEN (C.) ; GOLDIEHER (J.W.).-  
Normal values for blood constituents of the baboon (*Papio species*).  
*Lab. An. Sc.*, 1970, 20 (2) : 251-261.

18. DELGA (J.) ; BENITTE (A.) ; MAVRICE (S.) ; RICHARD (P.).-  
Kaliemie après action de certains agents pharmacodynamiques utilisés dans l'hybernation artificielle.- C.R. Soc. Biol., 1954, 148 : 260-262
19. DELLOUE (Michel).-  
Les variations de la pression artérielle au cours du travail musculaire. Th. Méd. : Paris : 1955 ; n° 994.
20. DOBKIN (A.B.) ; GILBERT (R.G.B.) ; And LAMOUREU (L.).-  
Physiological effects of chlorpromazine. Anesthesia, 1954, 9 : 157-174.
21. DUBOUCH (P.) ; CAUBEL-KHALADJI (M.) ; ASSELIN (H.G.).-  
Etablissement d'un élevage de babouins destinés à la cancérologie et résultats obtenus.- Annales de l'Institut Pasteur, 1966 : 195-212.
22. EGLOFF (Geneviève).-  
Modification de la pression artérielle du cobaye par quelques agents pharmacologiques.- Thèse Méd. Paris : 1961 ; n° 245.
23. FREDERICK (Henri).- Traité élémentaire de physiologie humaine.- Paris : Masson et Cie, 1944 : 831 p.
24. FERNEY (J.).-  
Maladies de l'appareil digestif des singes.- Der Zool. Garten (DD), 1969, 37 (4-5) : 194-223.
25. GINSBERG (A.) ; FRENCH (P.) and MANUS (D.).-  
The use of transuillisers in the transport of slaughter stock, Vet. Rec., 1963, 75 : 996
26. GIONO-BARBER.-  
Les possibilités et les limites d'utilisation du singe en pharmacodynamie. Med. d'Af. Noire, 1971, 18 (3) : 253-258.
27. GIONO-BARBER (H.).-  
Propriétés pharmacodynamiques de dérivés de l'acide nicotinique (p 15-26) in : Titres et travaux scientifiques de Humbert Biono-Barber : Dakar 1979.

28. GIONO-BARBER (H.).-  
Recherches sociopharmacologiques chez le babouin : expérience dakar-  
roise ; Th. Méd. : Dakar ; 1976 ; n° 20.
29. GIONO-BARBER (H.).-  
Utilisation du babouin en pharmacodynamie.- Produits et Problèmes  
pharmaceutiques, 1973, 28 (2) : 111-118.
30. GIONO-BARBER (H.) ; CHEVILLARD (L.) et KRAUTHAMER (S.).-  
Mesure indirecte de la pression artérielle chez les petits animaux.-  
J. physiol. (France), 1953, 45 : 120-124.
31. GIONO-BARBER (H.) ; GIONO-BARBER (P.) et BAETZ (P.).-  
Utilisation du singe cynocéphale (*Papio papio*) pour l'essai des anal-  
gésiques. Ann. Anesth. France, 1968, 9 (2) : 225-230.
32. GIONO-BARBER (H.) ; GIONO-BARBER (P.) et BERTULETTI (G.).-  
Activité antireserpine de quelques antidépresseurs sur le comportement  
de domination du singe *Papio papio*.- C.R. Soc. Biol., 1972, 166  
(1) : 228-230.
33. GIONO-BARBER (H.) ; GIONO BARBER (P.) et BERTULETTI (G.).-  
Méthode d'essai des substances psychotropes sur le comportement de  
domination du singe cynocéphale (*Papio papio*).- C.R. Soc. Biol.,  
1970, 164 : 199-203.
34. GIONO-BARBER (H.) et GIONO-BARBER (P.).-  
Etude comparée de différentes méthodes d'essai des analgésiques chez  
le singe.- Médecine d'Afrique Noire, 1970, 17 (4) : 299-302.
35. GIONO-BARBER (H.) et GIONO BARBER (P.).-  
Méthode d'essai des antihypertenseurs chez le singe cynocéphale.-  
C.R. Soc. Biol., 1972, 166 (12) : 1810-1814.
36. GIONO-BARBER (P.).-  
Contribution à l'étude des antihypertenseurs.- Th. Pharm. : Dakar :  
1971 ; n° 6.

37. GIONO-BARBER (P.), BERTULETTI (G.) et GIONO-BARBER (H.).-  
Action du Cannabis sur l'apprentissage chez le singe cynocéphale  
(Papio papio).- C.R. Soc. Biol., 1975, 169 (1) : 264-270.
38. GIONO-BARBER (P.) ; PARIS (M.) ; BERTULETTI (G.) et GIONO-BARBER (H.).-  
L'action du Cannabis sur le comportement de domination du singe cyno-  
céphale.- J. Pharmacol. (Paris), 1974, 5 (4) : 591-602.
39. GOODMAN (L.), GILMAN (A.) :  
The pharmacological basis of théreapeutics.- 5e édition. New-York :  
McMillan ; Toronto : Collier McMillan ; Londres : Baillière Tindall,  
1975.- 1704 p.
40. GROS (J.) et GIONO-BARBER (P.).-  
Influence des régimes hyperlipidiques sur la pression artérielle du  
rat.- Bull. et Mem. Fac. Méd. Pharm. Dakar, 1964, 12 : 219-221.
41. GUIZE (L.).-  
La pression artérielle. Ses facteurs. Sa régulation. Gaz Med. de France,  
1968, 75 : 1513.
42. HAZARD (R.) ; CHEYNOL (J.), LEVY (J.) ; BOISSIER (J.R.) et LECHAT (P.).-  
Manuel de pharmacologie.- Paris, Masson et Cie, 1969.- 372 p.
43. HERMANN (H.).-  
Physiologie de la circulation du sang.- 3ème édition.- Lyon : Edition  
Camugli, 1952 : 447 p : 106 fig.
44. HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.J.).-  
Modification de la pression artérielle après section des quatre nerfs  
frénateurs chez le chien.- C.R. Soc. Biol., 1934, 117 : 252-260.
45. HEYWOOD (R.). 1969.-  
Some observations on Baboons.- Zürich : Univ. Med., Vet. Fak.- Diss.  
v. 1970.
46. HORNYKIEWICZ (O.). 1973 :  
Dopamine in the basal ganglia.- Br. Med. Bull., 1973, 29 : 172.

47. JARVIK (M.E.).-  
Drugs used in the treatment of psychiatric disorders. In L.S. Goodman and A. Gilman, eds. The pharmacological Basis of Therapeutics.- 4 Th. ed., New York : Macmillan, 1970.- p. 163.
48. KALTER (S.S.) 1960 :  
Baboons in using Primates in Medical Research.- Part. I : Husbandry and Technology. p. 2836.
49. KAYSER (Charles).-  
Physiologie : système nerveux. Muscle. Tome II.- 3e édition ; Flammarion éd.- Paris : 1976. 1818 p.
50. KOLE (Erich).- Physiologie des animaux domestiques.- Paris, Vigot frères, 1975. 974 p.
51. MAHOUY (G.).-  
Avenir des Primates non hominiens dans la recherche.- A.G. du CIAL. Lyon, 1973.
52. MATTHYSSE (S.).-  
Antipsychotic drugs actions : A clue to the neuropathology of Schizophrenia ? Fred. Proc., 1973, 32 : 200.
53. MEYER.-  
Un petit primate de laboratoire : le singe écureuil (SAIMIRI SCIUREUS). Th. Méd. Vét. Lyon : 1970 ; n° 1.
54. MEYER (L.) Jones ; NICHOLAS (H.) Booth ; LESLIE (E.) Mc Donald.-  
Veterinary pharmacology and therapeutics.- 4e édition.- The IOWA state University press, 1977.- p. 1380.
55. MEYER (Philippe).-  
Physiologie humaine Tome II.- Paris, Flammarion, 1977.- 876 p.

56. MOOR-JANKOVSKI (S.).-

Le singe comme animal de laboratoire. Expériences personnelles. *Sympos. int. sur l'avenir des animaux de laboratoire*, Lyon, 18-30 sept. 1966.

57. MORIN (G.) ; CORRIOL (J.) et ZWIRN (P.).-

Sur les variations de la pression artérielle en réponse aux stimulations non épileptogènes du gyrus sigmoïde chez le chien C.R., *Soc. Biol.*, 1956, 150 (1-2) : 404-406.

58. NAPIER (J.R.) et NAPIER (P.H.).-

A Hand-book of living primates.- New York : Academic Press, 1967.

59. NAQUET (R. de) et REGIS (H.).-

A propos des modifications tensionnelles induites par stimulation du cortex cérébral chez le chat : C.R. ; *Soc. Biol.*, 1956, 150 (1-2) : 753-754.

60. NELSON (G.S.).-

The parasitic helminths of Baboons with particular reference to species transmissible to man.- P. 441. In the Baboon in medical Research 1 vol. Harold Vagtborg, University of Texas press, 1965.- 643 p.

61. ODI ASSAMOI (M.).-

Traitement pratique de l'hypertension artérielle essentielle : revue médico-chirurgicale panafricaine, 1979, (8) : 57-61.

62. PIERRE (G.) et CHARLES (D.).-

Traité de zoologie tome II : Paris : Masson et Cie, 1965.- 1129 p.

63. POPOVIC (N.A.) ; MULLANE (J.F.) and YHAP (E.O.).-

Effects of acethylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dog. *Am. J. Vet. Res.*, 1972, 33 : 1819.

64. PROAKIS (A.G.) and BORDWITZ (J.L.).-

Blockade of insulin release by certain phenothiazines.- *Biochem Pharmacol.* 1974, 23 : 1693.

65. RIOTTE (Maurice).-

Les effets sur la pression artérielle somatique de la section de l'artère pulmonaire gauche.- Th. Med. Lyon : 1959 : n° 81.

66. ROWELL (T.E.).-

Behaviour and reproductive cycles of Baboons and Macaques. Behaviour and social communications of Primate (Ed. S. Altman) University of Chicago press, 1966.

67. ROWELL (T.E.).-

Hierarchy in the organisation of a captive Baboon group.- Anim. Behav., 1966, 14 : 430-443.

68. ROWELL (T.E.).-

Social organisation of Primates.- Primate Ecology.- London : Morris Ed., 1966.

69. RUCKEBUCH (Y.).-

Physiologie - Pharmacologie - Thérapeutique.- Paris, Maloine S.A. éditeur, 1977 : 424 p.

70. SERE (Alassane).-

Les Neuroleptiques : cours magistral, EISMV, 1980-1981.

71. SIGNORET (J.P.).-

Le comportement sexuel des mammifères.- La recherche, 1971, (16) : 845-860.

72. SIMON (P.).-

Les anxiolytiques. Possibilités d'étude chez l'animal.- Actualités pharmacologiques, 23ème série, 44-78. Masson Ed., 1970.

73. STEWART (C.N.).-

The effect of Lysergic acid Diethylamine and Chlorpromazine on learning an social behavior in the markey.- Dissert. Abst., 1963, 24 (2) : 860-86&.

74. VAGTBORG (H.).-

The Baboon in Medical Research.- Texas : University of Texan press,  
Austin, 1965.- 643 p.

75. VICARIA Fabregas (J.M.).-

Les primates animaux de laboratoire.- Paris : Vigot Frères,  
1965.- 134 p.

TABLE DES MATIERES

	<u>PAGES</u>
INTRODUCTION . . . . .	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE DES PHENOTHIAZINES	
I° - DEFINITION . . . . .	4
II° - HISTORIQUE . . . . .	4
III° - STRUCTURE CHIMIQUE . . . . .	6
IV° - PRINCIPALES PHENOTHIAZINES . . . . .	7
V° - PHARMACODYNAMIE . . . . .	9
1. Effets sur le comportement général et psychophysiologique . . . . .	9
2. Effets sur le sommeil . . . . .	10
3. Effets sur les réflexes . . . . .	10
4. Effets sur l'activité motrice . . . . .	10
5. Effets sur le système nerveux central . . . . .	11
6. Effets sur le système nerveux autonome . . . . .	11
7. Effets sur le système endocrinien . . . . .	12
8. Effets sur le rein . . . . .	12
9. Absorption, métabolisme et excrétion . . . . .	13
10. Toxicité et effets secondaires . . . . .	14
VI° - INDICATIONS . . . . .	14
1. En médecine humaine . . . . .	14
2. En médecine vétérinaire . . . . .	15
a. Indications médicales . . . . .	15
b. Indications chirurgicales . . . . .	15
c. Indications zootechniques . . . . .	15
DEUXIEME PARTIE : CONDITIONS DE MAINTENANCE DES ANIMAUX.-	
I° - ORIGINE DES ANIMAUX . . . . .	20
II° - ANIMALERIE . . . . .	22
1. La grande singerie . . . . .	22
2. Les cages . . . . .	23
III° - QUARANTAINE . . . . .	24
IV° - ALIMENTATION . . . . .	26
V° - HYGIENE - PROPHYLAXIE . . . . .	27

TROISIEME PARTIE : INFLUENCE DE L'ACEPROMAZINE (Calmivet<sup>x</sup>)  
SUR LA PRESSION ARTERIELLE.-

CHAPITRE I° : OPERATIONS PRELIMINAIRES . . . . .	30
I° - CHOIX DES SUJETS . . . . .	30
II° - CAPTURE - CONTENTION . . . . .	30
1. Capture . . . . .	30
a. Primaterie . . . . .	31
. La prise à la volée . . . . .	31
. La méthode au bâton fourchu . . . . .	31
b. Cage . . . . .	31
. La capture au "lasso" . . . . .	31
. La capture à main levée . . . . .	32
. La méthode au jet d'eau . . . . .	34
. Sortie de l'animal . . . . .	34
2. Contention . . . . .	35
a. Contention manuelle . . . . .	35
b. La chaise à contention . . . . .	35
III° = CONDITIONNEMENT . . . . .	36
IV° - MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE . . . . .	38
1. Définitions . . . . .	38
a. Pression artérielle . . . . .	38
b. Pression systolique . . . . .	39
c. Pression diastolique . . . . .	39
d. Pression différentielle . . . . .	39
e. Pression moyenne . . . . .	39
2. Choix d'une méthode . . . . .	39
a. Méthode palpatoire . . . . .	40
b. Méthode oscillométrique . . . . .	40
c. Méthode auscultatoire . . . . .	41
3. Lieu d'élection . . . . .	42
4. Résultats et discussion . . . . .	44
a. Conditions de manipulation . . . . .	44
b. Résultats et statistiques . . . . .	45
c. Discussion des résultats . . . . .	47

CHAPITRE II° : INFLUENCE DE L'ACEPROMAZINE SUR LA PRESSION ARTERIELLE

I° - ETUDE DU CALMIVET*	50
1. Présentation	50
2. Actions pharmacologiques	50
3. Actions cliniques	51
4. Indications	51
a. Médecine	51
b. Manipulations	51
c. Chirurgie	52
5. Posologie	52
a. Chiens - chats	52
b. Equins - Bovins	52
6. Mode d'administration	53
II° - NOS MODES OPERATOIRES	53
1. Dose et voie d'administration	54
a. Dose	54
b. Voie d'administration	54
2. Les modalités de mesure	55
a. Administration unique	55
b. Administration chronique	55
III° - RESULTATS ET DISCUSSION	55
1. Résultats	56
a. Administration unique	56
. Conditions de manipulation	56
. Résultats et statistique	56
. Autres paramètres	62
b. Administration chronique	63
. Conditions de manipulation	63
. Résultats et conclusion	64
2. Discussion	68
3. Influence de l'Atropine	72
. Conditions de manipulations	72
. Résultats et conclusion	73
CONCLUSIONS GENERALES	77
BIBLIOGRAPHIE	79
TABLE DES MATIERES	88

Le Candidat

VU

Le DIRECTEUR  
de l'Ecole Inter-Etats des Sciences  
et Médecine Vétérinaires

LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'Ecole Inter-Etats des Sciences  
et Médecine Vétérinaires

VU

LE DOYEN  
de la Faculté de Médecine  
et de Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY

Vu et permis d'imprimer . . . . .

Dakar, le . . . . .

LE RECTEUR PRESIDENT DU CONSEIL PROVISOIRE DE L'UNIVERSITE.

## SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

---

"Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'Enseignement Vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- D'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire.
- D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays.
- De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire.
- De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma Patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE".