

NICOLE DESPAUX-PAGES



**PHARMACIEN, DOCTEUR EN TOXICOLOGIE,
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS EN TOXICOLOGIE**

Pharmacien, docteur, diplômée d'État ès sciences pharmaceutiques (Toxicologie), licenciée ès sciences (Biochimie génétique), diplômée de l'Institut Pasteur (Microbiologie générale, Immunologie), titulaire de certificats d'études spéciales de biochimie clinique et études supérieures de biochimie structurale et dynamique, diplôme de radioprotection, autorisation d'expérimenter sur animaux vivants et de l'habilitation à diriger les recherches, agrégée en toxicologie (1997).

EFFET DE LA CHROMATOTHERAPIE®

SUR DES SOURIS CARENCÉES EN MAGNÉSIUM ET SOUMISES À UN STRESS AUDIOGÈNE : RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

P. BAC¹, N. PAGES², C. AGRAPART³

¹Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 92296 – Châtenay Malabry, France;

²Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, 67400 – Illkirch Graffenstaden, France;

³ 77000 -Melun, France

Chromatothérapie® : Rappel (Agrapart, 2000)

Le corps est habitué à vivre dans un monde de vibrations mais ne sait pas distinguer les énergies physiques de certaines longueurs d'onde. Ainsi le corps perçoit-il de la même façon le froid d'un glaçon et le rouge, la chaleur et l'orange, la sécheresse et le bleu, l'humidité et le vert. Si l'on veut obtenir au niveau profond une réponse « chaleur », on utilisera une longueur d'onde rouge ce qui conduira le corps à répondre par de la chaleur à l'excitation rouge (froide).

La lumière visible est un rayonnement électromagnétique dont les longueurs d'onde varient de 400 à 800 nm. Newton l'a décomposée grâce à un prisme en six couleurs de base définies en fonction de leurs longueurs d'onde :

Violet ; bleu, vert, jaune, rouge et orange qui se répartissent sur un cercle (figure 1) sur lequel chaque couleur est complémentaire d'une autre : ainsi, le jaune a comme couleur *complémentaire* le violet.

Les oligo-éléments à dose infinitésimale pourraient agir également par un effet vibratoire. À longueur d'onde équivalente, les effets de la lumière et des oligo-éléments sont les mêmes.

Ainsi, la longueur d'onde du magnésium correspond-elle au violet. Utilisée en chromatothérapie, la longueur d'onde violette appliquée pendant 4 minutes va provoquer au niveau de la peau une réponse jaune et en profondeur une réponse « chaleur + humidité ».

Il est à noter que le même type de résultat serait obtenu avec une irradiation jaune brève (50 secondes) au

niveau de la peau (figure 2)

Figure 2 : schéma de la réponse de l'organisme à une exposition de 4 minutes au violet ou de 50 secondes au jaune.

Lorsque le magnésium est présent dans l'organisme, il provoque chaleur et humidité. En revanche, quand il est absent, l'organisme se trouve dans les conditions opposées de froid et sécheresse. Les animaux carencés en magnésium auront donc des troubles de ce type, comme les traumatisés crâniens qui sont envahis par le froid ; ils apparaîtront terrorisés, inhibés, recroquevillés. Si un élément environnemental provoque une peur intense (sous l'effet d'un stress auditif par exemple), ils se défendront en faisant une crise d'épilepsie qui leur apportera la chaleur qui leur manque.

Si les animaux carencés en magnésium sont soumis à une exposition de 50 secondes à la couleur jaune, leur organisme répondra sous forme de chaleur et humidité et les animaux iront mieux. Si, au contraire, ils sont soumis à 50 secondes de violet, leur organisme répondra par du froid et de la sécheresse qui aggravera leur situation.

Objectif de cet essai préliminaire

La carence en magnésium s'exprime chez la souris par une hyperexcitabilité nerveuse. Une stimulation sonore de fréquence et d'amplitude déterminées va déclencher des crises convulsives qui se décomposent en trois phases successives:

- 1) une excitation motrice intense qui se traduit par une course désordonnée.
- 2) des convulsions toniques.
- 3) des convulsions cloniques. Durant cette phase, l'animal peut mourir de dépression respiratoire.

Les crises convulsives audiogènes ont été attribuées à une exacerbation de la transmission glutamatergique et à

une baisse de la transmission GABAergique, mais d'autres mécanismes peuvent aussi intervenir [Faingold et al., 1992, 1994; Cordero et al., 1994]

Nous disposons d'un modèle d'épilepsie chez la souris DBA/2 carencées en magnésium pendant 21 jours par un régime contenant 50 ± 5 ppm de magnésium. Ce modèle a été utilisé pour étudier l'efficacité de faibles doses de médicaments anti-épileptiques et pour apprécier l'effet neuroprotecteur de différentes substances (Bac et al., 1999).

Le but de ce travail a été de vérifier, sur le modèle la crise audiogène, l'effet d'une exposition de 50 secondes aux couleurs jaune et violette, sur les souris DBA/2 carencées en magnésium.

Matériel et méthodes

◆ Régimes

Pendant toute la durée de l'expérimentation, les souris ont reçu soit un régime carencé en magnésium (50 ppm Mg²⁺) soit un régime standard (UAR 03) : 1700 ppm Mg²⁺

◆ Animaux

Des souris DBA/2 femelles, âgées de 7 semaines, ont été maintenues dans les conditions optimales d'une animalerie et l'expérimentation a pu être initiée dès qu'elles ont atteint le poids de 20 ± 2 g. Elles ont alors reçu pendant 21 jours le régime carencé (sauf 3 souris témoins qui ont reçu l'alimentation standard).

Pendant cette période de carence, beaucoup de souris sont mortes.

◆ Traitement

1 - Chromatothérapie®

Les souris, regroupées par 5 dans une cage de plexiglass, placée sur un miroir dans une pièce obscure, ont été exposées pendant 50 secondes à 2 longueurs d'onde : jaune ou violet, émises par une lampe munie d'un filtre à IR et du filtre coloré correspondant. L'irradiation a été suivie d'un repos de 20 minutes d'obscurité.

2 - Crise audiogène

La crise audiogène a été induite, après la période de repos, par l'émission d'un

signal sonore (70 dBA, 10 kHz, 15 secondes). Pour cet essai, les souris ont été traitées individuellement. Pour provoquer une crise audiogène chez les souris traitées par la couleur jaune, il a été nécessaire d'augmenter la puissance sonore à 90 dBA.

Les différentes étapes de la crise audiogène ont été mesurées.

Résultats

Les souris témoins non carencées en magnésium ne convulsent pas dans les conditions de l'essai, alors que les souris carencées meurent pendant les convulsions. En revanche, les souris traitées par Chromatothérapie® ont été soit protégées (couleur jaune) soit, au contraire, atteintes plus sévèrement (couleur violette).

1) JAUNE

Un essai préliminaire a montré qu'une stimulation plus puissante de 80 dBA était nécessaire pour faire convulser les souris. C'est cette puissance sonore qui leur a été appliquée.

Au cours des 50 secondes d'exposition à la couleur jaune, 4 souris sur 5 se sont calmées et ont fixé la lumière jaune.

La mesure des différentes phases de la crise audiogène observée à 80 dBA a fait apparaître un allongement de la durée de la latence à la course et de la course désordonnée, un raccourcissement de la durée des convulsions et une période de récupération plus brève que chez les témoins (Figure 3). Les animaux ont survécu. L'ensemble de ces résultats fait apparaître un effet anti-convulsivant.

2) VIOLET

Au cours des 50 secondes d'exposition à la lumière violette, les 5 souris se sont mises en boule. Après la période de repos, elles étaient toutes vivantes, agitées, et présentaient une piloérection. Exposées à la stimulation sonore, elles sont mortes en quelques secondes. De fait, la latence à la course et la durée de la course désordonnée ont diminué, la durée des convulsions a augmenté et les souris sont mortes pendant les convulsions. (figure 4).

	Valproate	Lumière jaune
	Inchangée	Inchangée
Latence à la course	RR	RR
Durée de la course	TT	TT
Durée des convulsions	TT	TT
Durée de la phase de récupération	TT	TT

Tableau I: Comparaison de l'effet du valproate et de la stimulation en lumière jaune (50 sec.) sur le déroulement de la crise audiogène

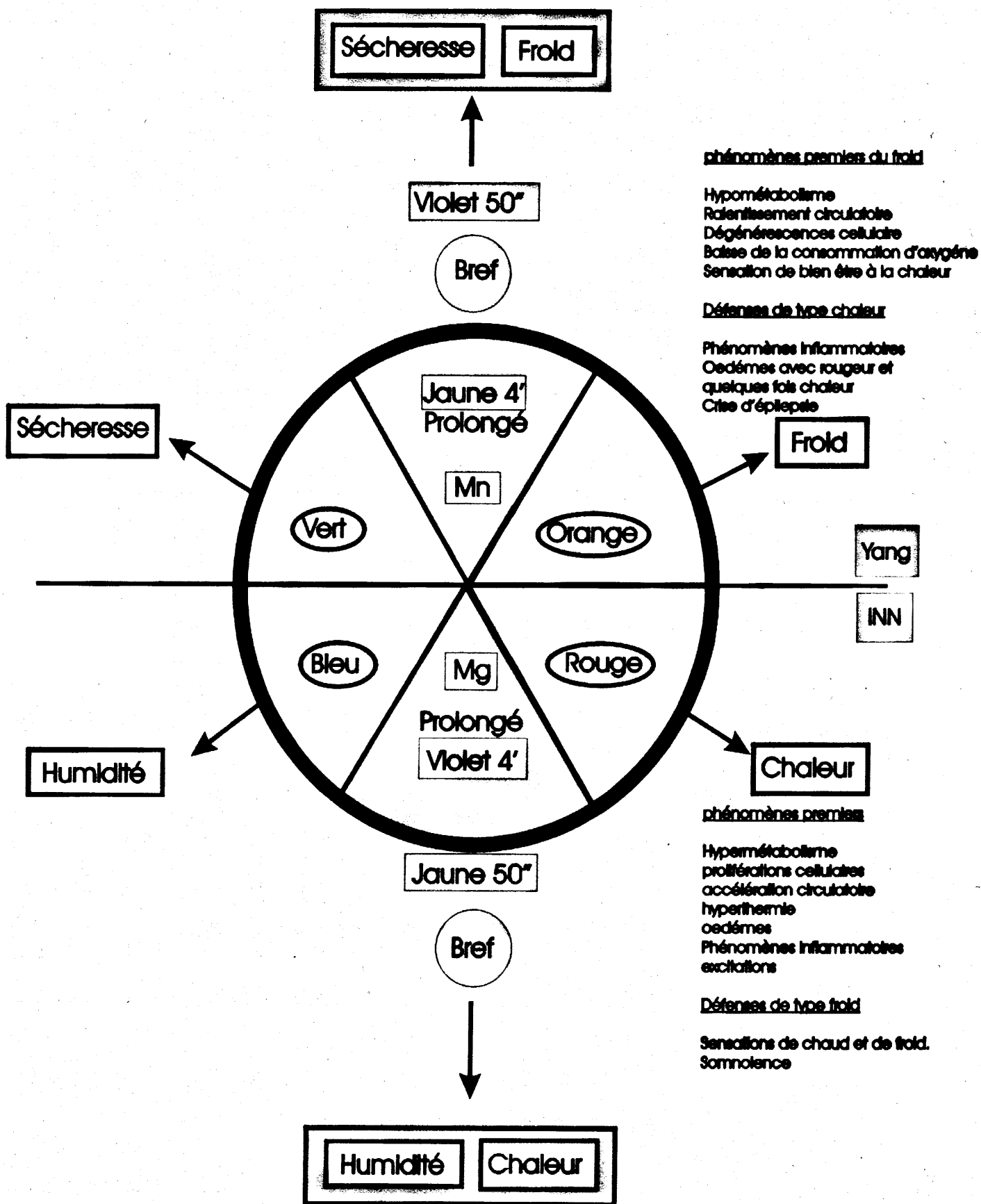


Figure 3: Effet d'une stimulation en lumière jaune sur la crise convulsive audiogène de la souris carencée en magnésium

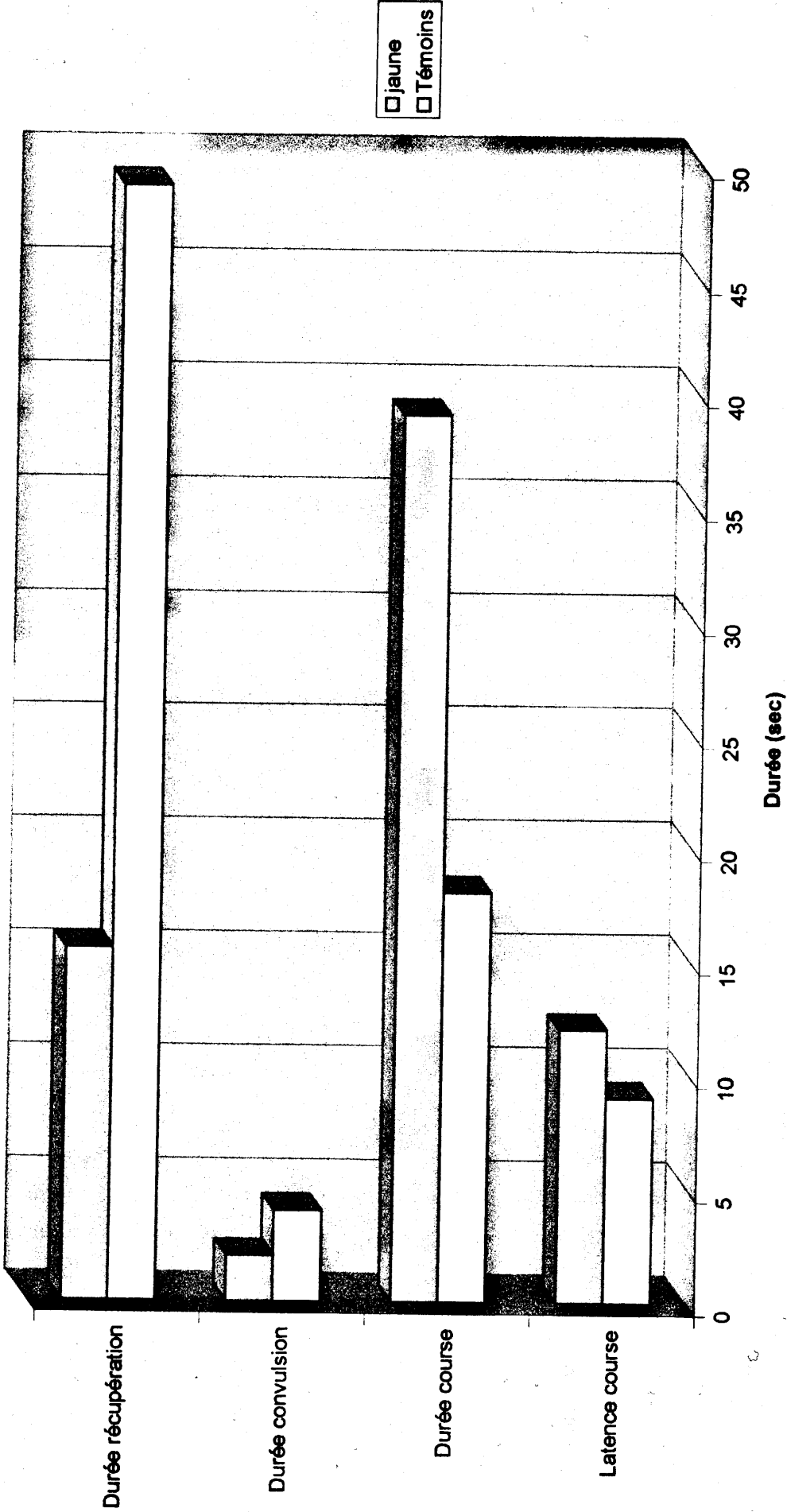
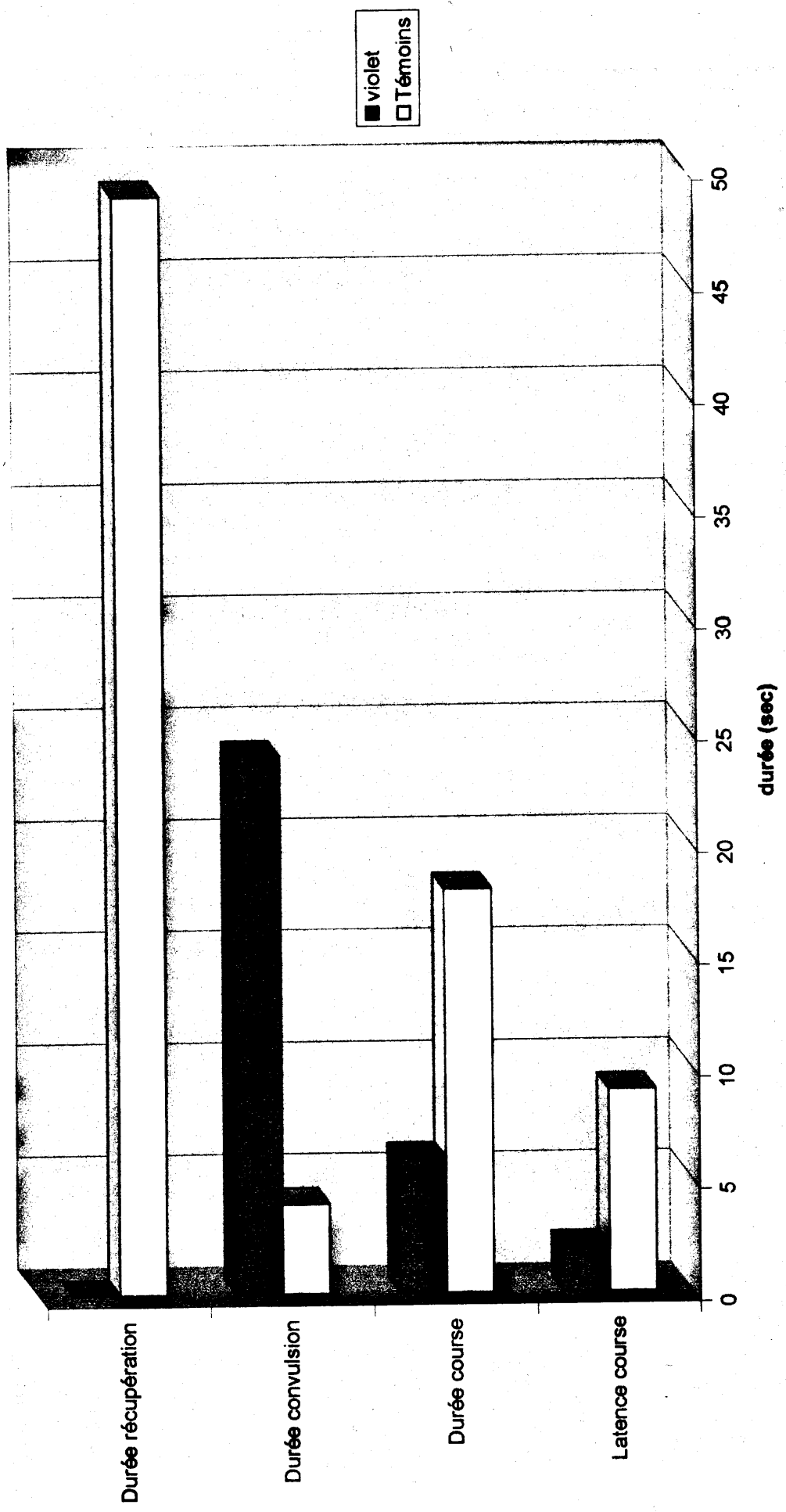


Figure 4 : Effet d'une stimulation en lumière violette sur la crise audiogène de la souris carencée en magnésium



Discussion

Interprétation de ces résultats sur un plan pharmacologique n'est pas simple. Il apparaît cependant que les résultats obtenus avec des souris carencées en magnésium, traitées par la couleur rouge, et exposées à un stimulus audiogène sont proches de ceux obtenus dans les mêmes conditions avec une dose de 100 mg/kg de valproate qui protège 100% des animaux (tableau I).

Ces résultats suggèrent que la protection générée par la lumière jaune serait sous la dépendance du système GABAergique. Si l'on se réfère aux données de la thérapie*, il apparaît comme prévu, que le rouge appliqué pendant quelques secondes sur l'animal a un effet protecteur et que le violet bref a un effet aggravant sur le modèle audiogène.

Conclusion

Le valproate est un antiépileptique majeur, capable de maîtriser 80% des épilepsies chez l'Homme mais il présente des effets indésirables, proportionnels à la dose, en particulier au niveau hépatique. Il serait intéressant d'associer au valproate un autre traitement permettant d'obtenir un effet thérapeutique avec des doses moins élevées et donc moins d'effets secondaires. Des essais seront réalisés ultérieurement dans cette optique.

Pour le moment, d'autres essais sont en cours pour confirmer ces résultats préliminaires sur un plus grand nombre d'animaux. Il faudra également préciser les mécanismes mis en jeu lors de l'exposition bénéfique à la lumière jaune, ou de l'exposition néfaste à la lumière violette.

Bibliographie

Agrapart C.

Bac P., Maurois P., Dupont C., Pages N., Stables J.P., Gressens P., Evrard P., Vamecq J. (1998) Magnesium Deficiency-Dependent Audiogenic Seizures (MDDASs) in Adult Mice: A nutritional model for discriminatory screening of anticonvulsant drugs and original assessment of neuroprotection properties. *J. Neurosci.* 18 (11), 4363-4373

Cordero M.L., Ortiz J.G., Santiago G., Negron A., Moreira J.A. (1994) Altered GABAergic and glutamatergic transmission in audiogenic seizure-susceptible mice. *Mol. Neurobiol.*, 9, 253-258

Faingold C.L., Naritoku D.K., Copley C.A., Randall M.E., Riaz A., Anderson C.A., Arneric S.P. (1992) Glutamate in the inferior colliculus plays a critical role in control of audiogenic seizure initiation. *Epilepsy Res.*, 13, 95-105.

Faingold C.L., Marcinczyk M.J., Casebeer D.J., Randall M.E., Arneric S.P., Browning R.A. (1994) GABA in the inferior colliculus plays a critical role in control of audiogenic seizures. *Brain Res.* 640, 40-47.

HYPOTHÈSES SUR L'ACTION BIOLOGIQUE DE LA CHROMATOTHÉRAPIE

N. PAGES, P. BAC, P. MAUROIS, C. AGRAPART

1) RAPPEL

Nous avons montré sur des souris carencées en magnésium et soumises à un signal sonore violent, que le jaune bref (50 secondes) administré à (70 dBA ; 10 kHz, 15 sec) évitait l'apparition de convulsions, alors que le violet bref (50 secondes) précipitait leur apparition et augmentait leur sévérité.

Dans ce modèle de la " crise audiogène ", les animaux présentent un déficit métabolique (carence en magnésium) qui les rend hyperexcitables. Le son représente alors un stress auquel elles réagissent en convulsant. Le jaune bref les en protège. Par conséquent, on peut penser avec le Docteur AGRAPART que le jaune bref corrigerait la carence magnésique en apportant une énergie correspondant à celle de l'oligoélément magnésium. Mais une autre hypothèse pouvait être proposée : le jaune bref pourrait aussi agir sur la neurotransmission nerveuse en empêchant l'apparition d'un déséquilibre entre un neurotransmetteur activateur (acide glutamique) et un neurotransmetteur inhibiteur (acide g-aminobutyrique ou GABA).

Nous avons donc utilisé une substance toxique, le pentétrizol (PTZ), toxique qui détruit le GABA. Ce neuromédiateur inhibiteur étant absent, l'animal se trouve alors en état d'hyperexcitabilité et va convulser spontanément, l'issue des convulsions (récupération après 1 heure ou mort) étant fonction de la dose administrée. Nous avons donc étudié, pour

différentes doses de PTZ, l'effet des couleurs 'jaune bref' et 'violet bref' en observant l'apparition de convulsions et la survenue éventuelle de la mort de la souris. La durée de l'observation était limitée à 1 heure.

2) MODÈLE UTILISÉ

Des Souris Swiss âgées de 7 semaines (20 - 24 g) non carencées en magnésium ont été utilisées. Plusieurs doses de PTZ ont été administrées par voie sous-cutanée (30, 50, 70, 85, 100, 105 mg/kg). Dès 70 mg/kg, toutes les souris convulsent, à 100 mg/kg toutes meurent à l'issue de convulsions cloniques puis toniques violentes (Fig.1).

Etude de l'effet protecteur du jaune bref

L'utilisation du jaune bref (50 secondes) avant PTZ (70, 85, 100 ou 105 mg/kg) ou traitement préventif a un effet protecteur marqué (fig.2) qui se traduit par un déplacement vers la droite des courbes de convulsions cloniques et toniques. Cet effet est encore plus marqué lorsque le jaune est administré après l'injection de PTZ (figure 3). Nous avons d'ailleurs remarqué que l'efficacité de ce traitement curatif était d'autant plus important que le jaune était appliqué tôt après l'injection. Des résultats très différents ont été obtenus lorsque le jaune était administré après 15 secondes, 1 minute ou deux minutes.

Etude de l'effet aggravant du violet bref utilisé après le PTZ (doses plus faibles)

Cet essai a été réalisé en utilisant des doses plus faibles de PTZ (50, 70 et 85

mg/kg). Dans ce cas, la courbe de mortalité se déplace vers la gauche ce qui signifie que la toxicité se manifeste à des doses plus faibles. Cependant, le nombre d'essais ayant été faible (3 souris par dose), les essais devront être complétés.

Conclusion

Le jaune bref en traitement curatif, et à un moindre degré en traitement préventif, protège les souris d'une lésion toxique (PTZ) : moins de convulsions, moins de morts. En traitement curatif, l'effet est d'autant plus marqué que la couleur jaune est appliquée rapidement.

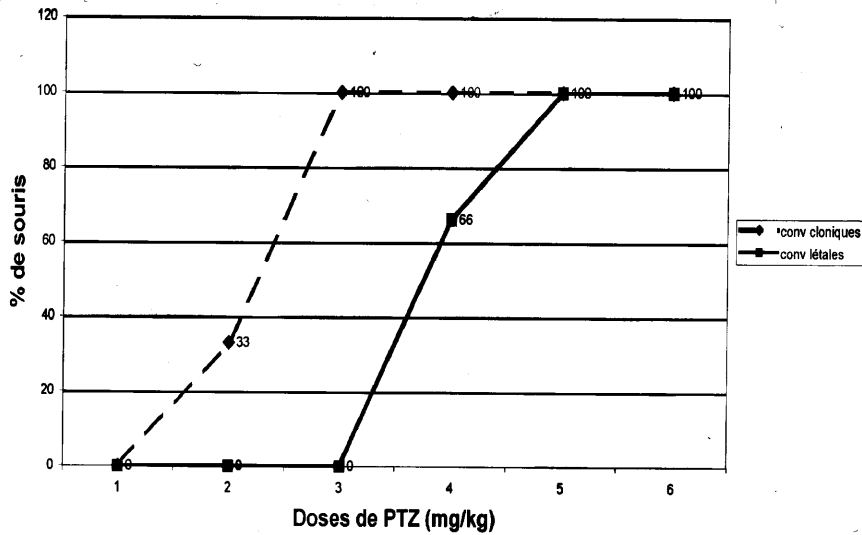
Les résultats ne prennent pas en compte l'aspect et le nombre des convulsions pendant une heure. Les animaux traités par le jaune sont beaucoup plus "relax" et présentent des convulsions plus courtes et moins nombreuses

A l'inverse, le violet bref aggrave les effets de cette lésion toxique.

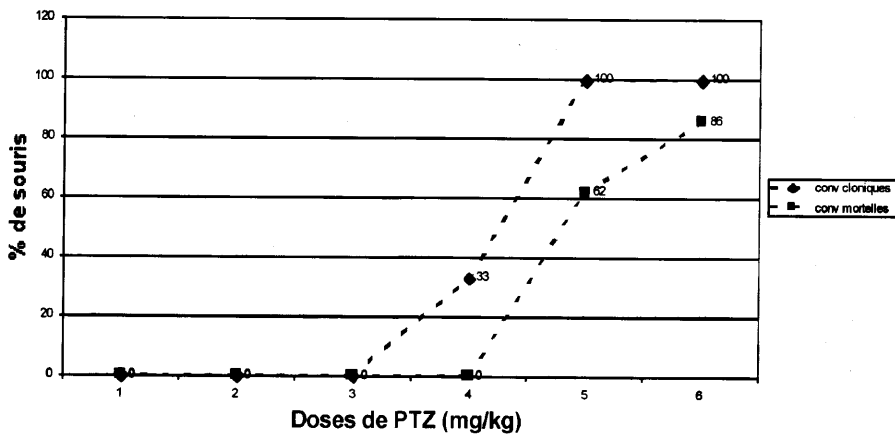
Le mécanisme de cette action n'est pas clair. La couleur brève agit sur le déséquilibre GABAergique d'origine toxique par un mécanisme qui devra être précisé.

Cette expérience indique néanmoins que dans le modèle de la crise audiogène, jaune bref ou violet bref peuvent agir aussi sur la neuromédiation et pas seulement sur la carence magnésique. Ces résultats devront être confirmés sur un plus grand nombre de souris mais ils ouvrent des perspectives encore plus vastes et prometteuses que celles que nous imaginions initialement.

Effet de la PTZ sur la Souris Swiss Témoin (différentes doses de PTZ)



Traitement curatif par jaune bref sur Souris Swiss traitées par PTZ (jaune après PTZ)



Traitement préventif par jaune bref sur Souris Swiss traitées à la PTZ (jaune avant PTZ)

