

COMMUNICATION

L'activité analgésique du chlorhydrate de morphine est moins importante chez la souris infestée par *Trypanosoma Brucei* que chez la souris normale

par André QUEVAUVILLER et Jeannine CHARTIER

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la Pathopharmacodynamie, c'est-à-dire des effets de l'état pathologique expérimental sur l'activité des médicaments, étudiée particulièrement par l'un de nous et ses élèves (4). La présente communication a trait à l'activité analgésique du chlorhydrate de morphine chez la Souris infestée par *Trypanosoma Brucei*.

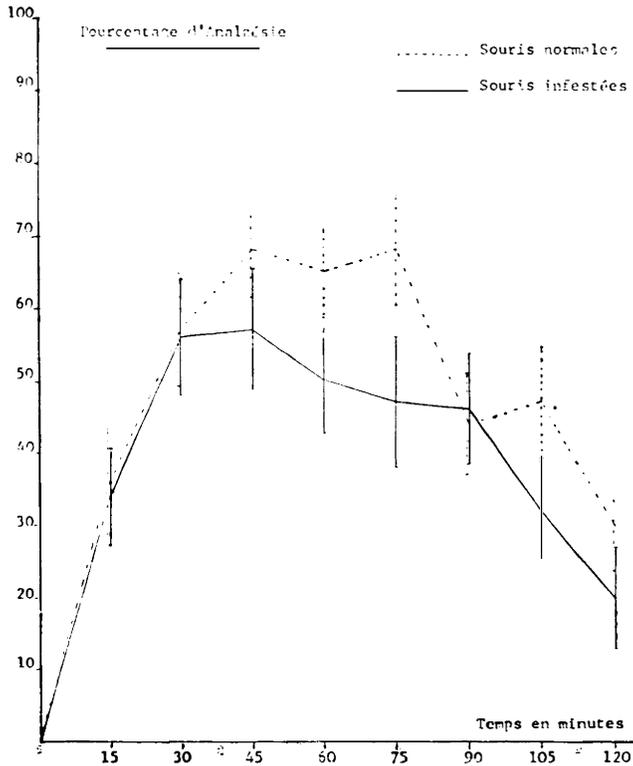
La souche provenant de l'Institut Pasteur étant très virulente, il a fallu déterminer par tâtonnements la quantité de trypanosomes à injecter à des souris blanches, mâles, d'un poids moyen de 22 g, afin d'obtenir une évolution progressive de la maladie amenant la mort en 4 jours. Pour infester les souris on leur inocule par voie sous-cutanée une dilution de sang virulent prélevé à l'extrémité de la queue d'une Souris souche dans du soluté isotonique de chlorure de sodium glucosé à 1 p. 1000. La quantité de 50 à 60.000 trypanosomes semble donner de bons résultats.

Après une période d'incubation de 2 jours pendant laquelle il n'y a pas de trypanosomes visibles au microscope, au troisième jour ils sont décelables dans le sang par observation à l'état frais entre lame et lamelle à l'objectif 7. Ils apparaissent comme de petits fuseaux gris très mobiles, se déplaçant entre les hématies. La numération révèle 150.000 à 500.000 trypanosomes par mm³. La mort survient le quatrième jour par une infestation de 1.000.000 à 1.500.000 par mm³.

On suit l'évolution de la maladie par observation microscopique et le troisième jour on effectue un essai d'analgésie.

La méthode employée est celle de d'AMOUR et SMITH (1) modifiée par ETCHEVERRY (2) qui consiste en une stimulation thermique de la queue de la Souris par un rayon calorifique d'intensité cons-

tante, appliqué pendant un temps variable pour provoquer le frétillement ou le déplacement latéral. Pour chaque animal témoin ou infesté, le seuil est déterminé par deux observations consécutives, les souris dont le temps de réaction n'est pas compris entre cinq et sept secondes étant éliminées. On repère le seuil de perception de la douleur tous les quarts d'heure pendant deux heures après injection sous-cutanée à tous les animaux de 7 mg/kg de chlorhydrate de



morphine dissous dans le soluté isotonique de chlorure de sodium. L'analgésie est considérée comme totale lorsque le temps de réaction de l'animal dépasse quinze secondes. Pour des temps compris entre la moyenne de départ (M) et quinze secondes, on admet que l'analgésie est partielle. L'absence de modification du temps moyen de réaction de départ (M) correspond à 0 p. 100 d'analgésie et 15 — M à 100 p. 100 ; on peut donc exprimer par un pourcentage intermédiaire les augmentations progressives de l'analgésie.

Les résultats moyens ainsi obtenus chez 20 souris normales et chez 20 souris trypanosomées sont donnés par les courbes de la figure I. Ils permettent de conclure que l'activité analgésique de 7 mg/kg de chlorhydrate de morphine administrés par voie sous-cutanée est moins importante chez la Souris trypanosomée que chez la Souris normale. Cette différence est significative 60, 75 et 105 minutes après l'injection. Elle est maximale après 75 minutes :

— Pourcentage d'analgésie des souris normales	68 p. 100
— — — — — infestées	47 p. 100

En comparant les aires d'analgésie par gravimétrie, on constate que l'infestation par le *Trypanosoma Brucei* diminue l'effet de 16 p. 100. Nous retrouvons ici le phénomène qui a été observé chez la Souris impaludée (QUEVAUVILLER et G. SARRAZIN (5) mais de façon moins marquée.

La température de l'animal ne peut être invoquée puisqu'elle ne varie pratiquement pas au cours des 3 premiers jours de l'infestation. L'hypoglycémie signalée par JEAN-PIERRE (3) ne peut non plus être retenue puisque l'un de nous a observé avec G. SARRAZIN (5) que l'effet analgésique de la morphine n'est pas modifié par une injection préalable d'insuline. Comme il ne semble pas que la présence de l'agent infectant intervienne sur les effets catabolisants des enzymes du sang, il est possible que l'équipement enzymatique des microsomes hépatiques soit ici en cause. Nous poursuivons des recherches dans ce sens.

BIBLIOGRAPHIE

1. D'AMOUR (F. E.) et SMITH (D. L.). — A method for determining loss of pain sensation. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1941, **72**, 74-79.
2. ETCHEVERRY (J.). — Sur l'analgésie par voie percutanée. Etude comparée de l'action de la morphine, de certains de ses dérivés et succédanés de synthèse administrés par voie percutanée et sous-cutanée. *Thèse Doct. Univ.* (Pharmacie), Paris 1958.
3. JEAN-PIERRE (C.). — Contribution à l'étude clinique de la Trypanosomose expérimentale à *Trypanosoma Equiperdum* et à ses thérapeutiques curative et préventive par quelques aryldiamidines. *Thèse Doct. Univ.* (Pharmacie), Paris 1947.
4. QUEVAUVILLER (A.). — La Pathopharmacodynamie. Presse Médicale, 1962, **70** (19), 923.
— La Pathopharmacodynamie ou action des médicaments chez l'animal malade. *J. Pharm. Belgique*, 1965, **20** (7-8), 243-262.
5. QUEVAUVILLER (A.) et SARRAZIN (G.). — Activité analgésique du chlorhydrate de morphine chez la Souris normale et la Souris impaludée par *Plasmodium Berghei* (V et L). *Ann. Pharm. Fr.*, 1965, **23** (11), 645-648.