

## **UTILISATION DU MUSCLE ISOLE DE VER DE TERRE POUR L'ESSAI PHARMOCODYNAMIQUE D'UN MEDICAMENT ANTIHELMINTHIQUE: LE PIPERAN\***

**Kemal Ozan\*\***

### **I n t r o d u c t i o n**

“Le ver de terre est un matériel d'un emploi assez inaccoutumé en Pharmacologie” comme nous l'écrivait notre Maître Monsieur le Professeur G. Valette\*\*\*. En effet, dans les diverses littératures que nous avons rencontrées, on ne parle de cet annélide que dans le Test de Straub utilisé pour le titrage biologique de certains médicaments antihelminthiques<sup>3, 4, 6, 7</sup>.

D'autre part, l'étude des médicaments antihelminthiques sur le muscle isolé de ver de terre est très rare en Pharmacologie. Des recherches de ce genre ont surtout été faites sur des segments isolés de vers parasites, tels que: ascaris, ténias<sup>1, 2, 6</sup>. Ainsi, le segment d'ascaris a été particulièrement utilisé par l'école Portugaise représentée par Robello, Da Costa et Toscano Rico<sup>6</sup>. Selon le procédé de ces auteurs la technique consiste à enregistrer sur un cylindre, les contractions d'un segment d'ascaris plongé dans une solution de Tyrode à 37°C. Dès que les contractions prennent une allure suffisamment régulière, on introduit le médicament à étudier dans le liquide où l'organe est plongé. Ainsi, on peut constater, sous l'action du produit une inhibition des contractions précédée d'une phase d'excitation et enfin une paralysie de la préparation. Au bout de 30 minutes, on doit suspendre l'

---

\* Le Piperan est un produit antihelminthique des Laboratoires Pfizer, préparé pour l'usage en thérapeutique Vétérinaire.

\*\* Dr. Méd. Vét., Faculté de Médecine Vétérinaire, Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie. Ankara - Turquie.

\*\*\* G. Valette, Doyen et Professeur de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris, a bien voulu examiner les résultats de notre précédente publication<sup>5</sup> et nous encourage sur le sujet du muscle isolé de ver de terre, qu'il trouve ici nos remerciements les plus respectueux.

expérience, car l'amplitude des mouvements diminue par suite de la fatigue de l'organe.

Or, Baldwin et Moyle<sup>6</sup> ont utilisé une autre technique permettant de mettre la drogue directement au contact de la musculature. Pour cette dernière, ils fendent longitudinalement le segment d'un ascaris sur sa face ventrale et ne conservent que le muscle dorsal avec sa cuticule. Selon les auteurs, les contractions de la préparation furent très fortes et cédèrent en 30 à 60 minutes. Ce fait nous a amené à penser que l'on pouvait peut-être manipuler de la même manière sur le muscle isolé de ver de terre pour l'étude in vitro de certains médicaments antihelminthiques.

### Matériel et Méthode

*Choix des vers:* Les vers que nous avons choisis pour réaliser notre travail sont des vers de terre (*lumbricus terrestris*) d'un poids variant entre 2 à 3 gr. et conservés dans des récipients contenant de la terre humide.

*Technique:* On fait une incision longitudinale sur la face dorsale d'un ver de terre maintenu entre les deux branches d'une pince; puis à l'aide d'une lame de rasoir, on prélève un faisceau de la musculature ventrale\* On nettoie soigneusement le fragment en éliminant les viscères. La préparation est alors munie d'un fil à chacune de ses extrémités et introduite immédiatement dans un bain contenant du liquide de Ringer dont la composition est la suivante.:

NaCl	.....	6,5 gr.
KCl	.....	0,1 gr.
CaCl <sub>2</sub> (anhydre)	...	0,25 g.
NaHCO <sub>3</sub>	.....	0,5 g.
Eau dist	.....	q. s. p...1 lt.

Le muscle mis en relation avec un myographe isotonique, est plongé dans une cuve contenant 25 ml. de liquide de Ringer à la température du laboratoire et soumis à un barbotage d'air. La tension appliquée sur l'organe est d'un gramme.

Généralement, si la préparation est d'une sensibilité convenable, un fragment de muscle isolé de ver de terre maintenu en survie in vitro dans les conditions citées plus haut, extériorise des contractions mécaniques assez rythmiques (Fig. 1). Dans certaines préparations, les

\* La musculature ventrale renferme des ganglions nerveux d'où la nécessité d'utiliser cette partie pour obtenir des contractions très nettes et très rythmiques.

mouvements spontanés du muscle ne réapparaissent pas; mais après addition d'une assez forte dose de chlorure de potassium (0,5 à 1 mg.), le muscle commence à se contracter d'une façon régulière.

### Résultats

Nous avons donc essayé l'action du Piperan sur les contractions spontanées du muscle isolé de ver de terre. A la suite d'expériences répétées nous avons constaté qu'un faisceau de 3 cm de longueur prélevé sur la musculature ventrale, extériorise des contractions spontanées qui se répètent avec une fréquence variant selon les individus d'une à trois fois par minute.

La solution de pipérazine préparée à partir du Piperan\*, à la concentration de  $2 \cdot 10^{-5}$  g laissée en contact pendant 5 à 10 mn. avec la préparation, inhibe complètement les mouvements spontanés; après lavages successifs, ces mouvements réapparaissent et prennent une amplitude plus grande qu'auparavant. Ainsi, l'amplitude initiale augmente d'environ 40 à 60 % après action de la pipérazine, comme nous le voyons sur la figure 2, Par conséquent, il nous semble qu'après lavages successifs de la préparation, l'effet dépresseur de la pipérazine disparaît en faisant place à une excitation très nette de l'activité spontanée.

### Conclusion

En conclusion, cette étude, partielle et encore incomplète, mais que nous proposons comme une méthode pour l'essai pharmacodynamique des médicaments antihelminthiques est susceptible de fournir des résultats valables et présenter un certain intérêt en raison de la facilité de son exécution. En effet, nous avons appliqué cette méthode à l'étude de l'activité antihelminthique de la pipérazine et ainsi nous avons observé l'effet paralysant réversible de cette substance auquel succédait une excitation musculaire après élimination du médicament par le muscle. Ce fait, nous a amené à penser qu'il faudra peut-être tenir compte de cette excitation constatée dans l'interprétation du mécanisme d'action antihelminthique de la pipérazine.

### Résumé

Un muscle isolé de ver de terre plongé dans une cuve contenant du liquide de Ringer et mis en relation avec un myographe isoto-

\* Piperan (Pfizer) contient 170 mg. de la pipérazine par cc.

nique, extériorise les contractions spontanées. Le Piperan contenant de la pipérazine, inhibe cette activité mécanique complètement. Tandis qu'après l'élimination du médicament par le muscle, une excitation marquée apparaît.

### Ö z e t

#### **İzole Yer Solucanı Kasının, Bir Antihelmentik İlaçın (Piperan), Farmakodinamik Denemesi için Kullanılması**

Farmakolojide, antihelmentik ilaçların incelenmesinde, izole yer solucanı kasının kullanılması çok az rastlanılan bir methodur. Bu çeşit metodların kullanılmasını gerektiren araştırmalar, özellikle izole askarit veya tenya kasları üzerinde yapılmıştır. <sup>1,2,6</sup>. Biz bu çalışmaların ışığı altında, daha basit alet ve laboratuvar şartlarını gerektiren ve temini çok kolay olan, toprak solucanlarından alınacak kas parçalarında, aynı çalışmaların yapılıp yapılmıyacağını araştırdık.

Neticede, bir solucandan uzunlamasına alınmış bir kas parçası, içinde Ringer solüsyonu bulunan bir izole organ tüpüne yerleştirdikten sonra, izotonik bir myografa bağlanarak, kasılmaları dönen bir silindir yardımı ile yazdırıldığında, stile isli kâğıtta, kasın ritmik ve oldukça kuvvetli kontraksiyonlarına delâlet eden izler yapılmaktadır (şekil : 1). piperan\* ile izole solucan kasının mekanik kasılmaları üzerinde yaptığımız tecrübeler, yukarıda bahsettiğimiz metodun, antihelmentik ilaçların, farmakodinamik denemelerinde geçerli neticeler vermiye yeterli olabileceğini göstermektedir.

\* Piperan, Pfizer Firması tarafından Veteriner Tedavide kullanılmak için hazırlanmış, 1 cc. de 170 mg. piperazin ihtiva eden, antihelmentik bir ilaçtır.

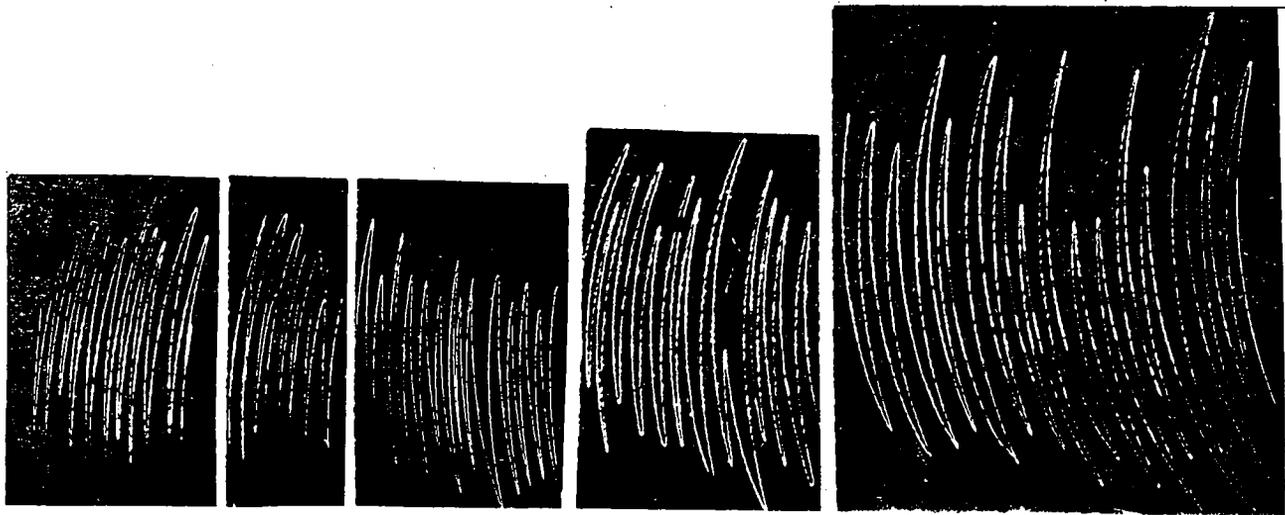


Fig. 1. Contractions Spontanées des muscles isolés de ver de terre (Composition du liquide de perfusion: NaCl: 6,5 g. -  $\text{CaCl}_2$ : 0,2 g. -  $\text{NaHCO}_3$ : 0,5 g. - Eau distillée: Q. S. pour 1 litre.).

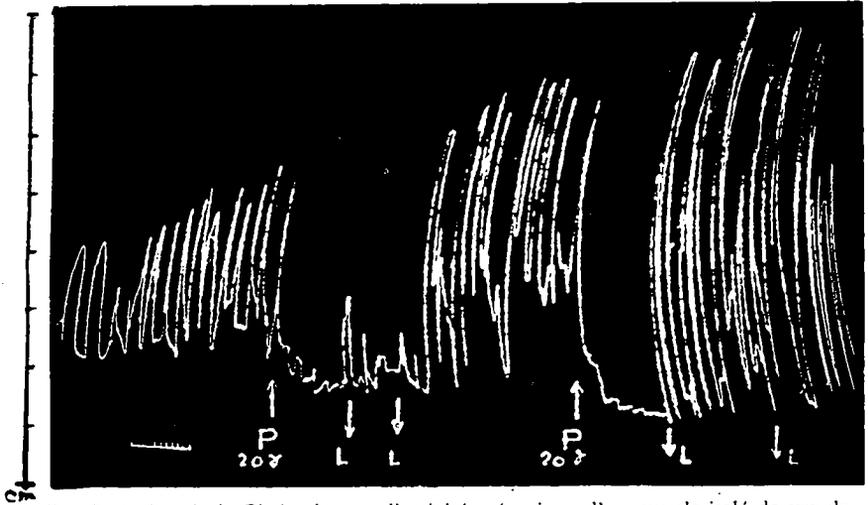


Fig. 2. Action de la Pipérazine sur l'activité mécanique d'un muscle isolé de ver de terre. En P.: 20 Cmg de la Pipérazine. En L.: Lavages. (Temps en minutes).

### Bibliographie

- 1 - **Bucknell, A., Whitney, B.** (1964): *A preliminary investigation of the Pharmacology of the Human Isolated Taenia Coli Preparation.* Brit. J. Pharmacol. 23, 164 - 175.
- 2 - **Castillo, J., De Mello, W. C., Morales, T.** (1964) *Mechanism of the paralyzing Action of Piperazine on Ascaris Muscle.* Brit. J. Pharmacol. 22, 463 - 477.
- 3 - **Hazard, R.** (1943): *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie.* Masson et Cie Editeurs. Paris.
- 4 - **La Barbe, J., Thomas, J.** (1947): *Dosage Biologique et Contrôle des médicaments.* Masson et Cie Editeurs. Paris.
- 5 - **Ozan, K.** (1965): *Action des Cyanures sur la sensibilité du muscle isolé de Ver de Terre à l'ion potassium.* A. Ü. Vet. Fak. Dergisi. 4, 287-299.
- 6 - **Savel, J.** (1962): *Les methodes Pharmacodynamiques d'essai des médicaments antihelminthiques.* Conférence faite par l'auteur aux cours supérieurs de pharmacodynamie de la Faculté de Pharmaci de Paris.
- 7 - **Valette, G.** (1959): *Précis de Pharmacodynamie.* Masson Cie Editeurs. Paris.

Le texte été reçu 27 Janvier 1966.