

Effet antisécrétoire pancréatique central du D-ALA-2 métenképhalinamide chez le rat, par Maria CHICAU-CHOVET, J. CHARLOT, C. ROZÉ. *INSERM U 239, Faculté Bichat, 16, rue Henri-Huchard, F 75018 Paris.*

Les morphiniques inhibent la sécrétion pancréatique exocrine chez le rat principalement par voie veineuse, en faisant intervenir des mécanismes centraux et périphériques. Parmi les opiacés endogènes, la B-endorphine inhibe la sécrétion pancréatique par voie ICV, et non par voie veineuse, ce qui suggère un site d'action central (1). Avec les enképhalines, les données sont moins claires. Chez le chien, la métenképhaline diminue la réponse pancréatique stimulée par les hormones (2). Nous rapportons ici les effets, d'un dérivé stable de la métenképhaline ; le D-Ala-2-métenképhalinamide (D-Alamide) sur la sécrétion pancréatique exocrine du rat, et des arguments indiquant un effet central de cette substance.

Méthodes. — L'étude a été réalisée chez des rats éveillés porteurs d'une fistule pancréatique semi-chronique, avec perfusion duodénale d'un soluté salin glucosé additionné de trypsine pendant toute la durée de l'expérience. Les animaux ont été maintenus en cage de Bollman et une seule expérience a été effectuée par jour, du 2^e au 5^e jour après l'opération. Le D-Alamide a été administré par voie ICV, à l'aide d'une canule implantée dans le 3^e ventricule 8 à 10 jours avant l'opération aux doses de 2,7 à 8 µg/rat (4,5 et 13,5 nmol) sous un volume de 5 µl. La naloxone (Nx) et le méthylbromhydrate de naloxone (NxMB), ont été administrés par voie S.C., 10 min avant le D-Alamide, aux doses de 1 et 10 mg/kg, respectivement.

Résultats.

1. — A la dose de 8 µg/rat, le D-Alamide a diminué d'environ 50 % la sécrétion pancréatique. L'effet maximum, observé 30 min après l'injection a été - 49 % ($P < 0,01$) pour le volume, - 49 % ($P = 0,02$) pour le débit de bicarbonate et - 62 % ($P < 0,02$) pour le débit de protéines. Le retour au niveau basal a été observé entre 80 et 120 min selon le paramètre. La dose de 2,7 g/rat n'a pas eu d'effet significatif.
2. — Les effets inhibiteurs de la dose 8 µg de D-Alamide ont été complètement supprimés par la naloxone.
3. — L'administration périphérique de NxMB, dérivé quaternaire de la naloxone qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, n'a pas modifié les effets inhibiteurs du D-Alamide.

Conclusion. — Le D-Alamide administré par voie intracérébroventriculaire a diminué la sécrétion pancréatique exocrine, hydrobicarbonatée et protéique du rat. La suppression de cet effet par la naloxone, antagoniste qui bloque à la fois les récepteurs d'opiacés centraux et périphériques et sa non-suppression par un dérivé de la naloxone ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, suggèrent la mise en jeu de récepteurs d'opiacés localisés au niveau du système nerveux central.

- (1) Rozé C., Dubrasquet M., Chariot J., Vaile C., 1980. Central inhibition of basal pancreatic and gastric secretions by B-endorphin in rats. *Gastroenterology*, **79**, 659-664.
- (2) Konturek S. J., Tasler J., Cieszkowski M., Jaworek J., Coy D. H., Schally A. V., 1978. Inhibition of pancreatic secretion by enkephalin and morphine in dogs. *Gastroenterology*, **74**, 851-855.