

# XI

## Centre de recherches expérimentales sur les réactions de l'organisme aux médicaments

Professeur ag. Paul LECHAT  
*Directeur*



Hôtel de Madame de Miramion construit au dix-septième siècle  
où est installé le Centre de recherches.

PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX  
47 quai de la Tournelle Paris 15

PERSONNEL SCIENTIFIQUE

*Directeur*

M. le Professeur Agrégé LECHAT, Professeur à la Faculté de Médecine,  
Pharmacien des Hôpitaux.

Mme le Docteur DELEAU

*Techniciens*

Mlle BUNOT

Mme EGLOFF

Mme HAMEAU

## INTRODUCTION

Le problème des susceptibilités individuelles aux médicaments préoccupe depuis longtemps les médecins. Pourquoi tel remède, bénéfique chez la plupart des malades, est-il mal supporté chez certains ? Pourquoi telle voie normale d'administration est-elle parfois cause d'incidents ? L'apparition à un rythme accéléré de médicaments de plus en plus actifs oblige à considérer ces questions avec une attention accrue. Pour déterminer les causes des différences d'action enregistrées avec un produit donné, voire des incidents qu'il a provoqués, il faut tenir compte de trois facteurs : les modalités de l'administration, l'état du malade, les conditions extérieures. Expérimentalement, seuls le premier et le troisième peuvent faire l'objet de recherches. En effet, reproduire chez l'animal les différents états pathologiques de l'homme n'est pas chose aisée, et s'avère même souvent impossible en raison de la spécificité de certaines réactions humaines. Au contraire, il est facile d'observer au laboratoire les différents effets obtenus avec un médicament donné suivant la voie d'introduction, les doses utilisées d'emblée, le rythme d'administration, etc. De même est-il possible de rechercher l'influence des conditions extérieures (température, luminosité, bruit, etc.) sur les réactions de l'organisme aux effets de tel produit.

La diversité extrême et la quantité énorme des médicaments administrés chaque jour aux malades de l'Assistance Publique avait permis au Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, le regretté Professeur R. Charonnet, de mesurer l'importance du problème. Dès 1949, il s'était penché sur le cas des réactions fébriles observées chez certains malades après injection intraveineuse de grands volumes de solutions. Le problème général des chocs dus aux injections parentérales avait retenu par la suite toute son attention, et avec la collaboration de P. Lechat, il en avait entrepris l'étude systématique. L'intérêt de ce type d'investigations a paru suffisant à l'Association Claude Bernard pour qu'en 1956 elle décide d'y consacrer un centre de recherches, attaché à l'étude « des réactions de l'organisme aux médicaments », appellation à vrai dire trop générale, mais qui englobe à coup sûr l'étude de ce que les Anglo-Saxons ont coutume d'appeler les « side effects of drugs ».

L'origine de telles réactions fâcheuses étant très variée, on ne sera pas étonné de trouver dans les sujets abordés par ce centre une diversité assez grande. Nos préoccupations se sont en effet étendues aux causes générales des incidents et accidents thérapeutiques (conditions d'administration défavorables, phénomène de potentialisation) aussi bien qu'à des causes très particulières (altérations au cours de la conservation, souillures accidentelles). Au cours de nos recherches, nous avons été amenés tout naturellement à la mise au point de techniques pharmacologiques qui ont fait l'objet de publications spéciales.

## ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE CERTAINS INCIDENTS ET ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES

### Chocs après injection parentérale des médicaments (2)

La voie veineuse représente de loin la plus dangereuse des voies d'administration des médicaments en raison de la brutalité avec laquelle leurs effets se manifestent. Sur le plan expérimental, cette voie offre par contre des avantages certains, puisque l'on connaît exactement la quantité de substance active introduite dans la circulation et que la vitesse d'administration peut être réglée à volonté. Nous nous sommes attachés à étudier les réactions d'animaux non anesthésiés pour nous rapprocher le plus possible des conditions généralement rencontrées en clinique.

Nous avons mis au point une technique permettant de mettre en évidence les réactions nerveuses minimales et inapparentes provoquées par un grand nombre d'injections intraveineuses ; cette technique consiste dans la mesure du rappel d'anesthésie cornéenne chez le Lapin. En effet, un grand nombre de substances injectées dans les veines du Lapin à la fin de l'anesthésie de la cornée provoquent un rappel d'anesthésie sans avoir elles-mêmes de pouvoir anesthésique. Ce phénomène, dans lequel l'adrénaline et d'autres médiateurs jouent un rôle, permet d'aborder l'étude du mécanisme des réactions souvent observées chez l'Homme (1). Il a été étudié à fond par Mme Letteron dans sa thèse de Doctorat en Pharmacie (24). Il ressort de ses résultats que le rappel d'anesthésie locale représente une réponse non spécifique de l'organisme, sans relation avec les propriétés pharmacologiques caractéristiques de la substance qui le déclenche, et que, d'autre part, il ne se manifeste d'une façon nette qu'après une injection intraveineuse. La voie intramusculaire donne lieu à des réponses faibles et la voie orale à des réponses quasi nulles ; ceci a été vérifié avec des substances très différentes quant à leur structure chimique et à leurs propriétés pharmacologiques.

Le cas particulier des accidents dus à l'injection parentérale de vitamine B1 (choc thiaminique) a retenu et retient encore notre attention. Il paraît très souhaitable d'élucider le mécanisme de tels accidents parfois mortels. En enregistrant le rythme et l'amplitude respiratoires du lapin éveillé, nous avons montré objectivement combien les perturbations provoquées par l'injection intraveineuse d'une dose donnée de vitamine B1 varient d'intensité selon la vitesse d'injection. La même constatation a pu être faite dans certains cas chez des animaux endormis (chats, chiens) dont on enregistrait la pression artérielle. Ces résultats prouvent, une fois

de plus, les dangers de toute injection intraveineuse poussée trop rapidement, que l'organisme soit à l'état de veille, ou même sous anesthésie générale. Cependant, étant donné que le choc thiaminique peut se manifester même après injection sous-cutanée, il faut chercher ailleurs sa véritable cause. Certaines observations cliniques tendent à en faire une manifestation d'anaphylaxie : il faut alors découvrir l'allergène responsable et nous nous attachons à l'heure actuelle à la détection des traces d'impuretés présentes dans les échantillons de thiamine du commerce et, d'autre part, aux réactions des animaux aux injections répétées de thiamine.

### Fièvres provoquées par injection intraveineuse de solutes contaminés par des substances pyrogènes

Nous avons fait le point en 1961 (17) de l'état actuel des problèmes posés par les pyrogènes bactériens. Les recherches du Centre sur le sujet ont porté sur les points suivants :

1. *Présence de pyrogènes dans certains liquides.* — Il nous a été donné de démontrer que même des ampoules de petit volume peuvent contenir une quantité de pyrogènes suffisante pour expliquer les réactions fébriles chez les malades qui les reçoivent (21).

Nous avons constaté d'autre part que l'eau potable distribuée à Paris est fortement souillée de pyrogènes, comme celle des autres grandes agglomérations du monde. La déminéralisation est incapable de les éliminer à coup sûr. Par contre, leur thermolabilité est telle que la stérilisation à l'autoclave suffit à les détruire presque complètement (28).

2. *Caractéristiques de leur action hyperthermisante.* — L'allure des courbes d'action en fonction des doses permet à elle seule de classer les hyperthermisants en deux groupes : ceux qui agissent sur les centres thermorégulateurs (pyrogènes bactériens) et ceux qui stimulent le métabolisme cellulaire (dinitrophénol). La  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine se rattache plutôt au premier groupe. Le lysergide semble posséder une action mixte, centrale aux faibles doses et périphérique aux fortes doses (29).

3. *Etude du rôle de la corticosurrénale dans la fièvre provoquée par les pyrogènes bactériens.* — Dans une note de 1961 (19) nous avons conclu que la corticosurrénale ne paraît pas jouer de rôle dans le mécanisme de la fièvre induite chez le Lapin par les pyrogènes bactériens. En effet, même après administration de très fortes doses d'ACTH, leur effet hyperthermisant se trouve seulement diminué. D'autre part, la surrénalectomie n'empêche pas la fièvre provoquée par ces agents de se manifester. Enfin, l'administration de glycocorticoïdes, soit au préalable, soit aussitôt après celle de pyrogènes bactériens, est incapable de bloquer l'action de ceux-ci.

Des recherches plus récentes nous ont amenés à expliquer les divergences constatées entre les auteurs à ce sujet ; suivant les modalités d'administration des corticoïdes leur effet sur l'action des pyrogènes diffère nettement ; c'est seulement après des administrations préalables, répétées, que se manifeste leur action inhibitrice (31).

### Réactions anormales dues à la mauvaise conservation des médicaments

La non-réponse à un médicament qualifié d'héroïque risque d'être tragique pour le malade. La cause peut en être l'altération du principe actif administré, et les ampoules d'adrénaline fournissent à cet égard un exemple caractéristique. L'examen d'échantillons plus ou moins anciens de telles ampoules nous a permis de constater que certaines d'entre elles avaient perdu toute activité (21). Le problème est compliqué, car il n'existe pas de relation simple entre l'ancienneté et l'état de conservation, et l'altération varie non seulement selon les lots, mais encore selon les ampoules prélevées dans une même boîte d'un lot donné.

Pour mettre en évidence l'altération d'un soluté injectable d'adrénaline, l'essai physiologique est certes très spécifique et très sensible, mais différents procédés physico-chimiques de contrôle fournissent des résultats qualitativement aussi sûrs et le rendent donc superflu. De toute façon, l'attention des utilisateurs doit être attirée sur le fait qu'un soluté injectable d'adrénaline resté incolore n'a pas, pour autant, conservé son activité physiologique.

Parmi les nombreux moyens proposés ou envisagés pour améliorer la stabilité des solutés injectables d'adrénaline, il s'avère nécessaire de choisir les plus aptes à garantir le plus longtemps possible leur activité thérapeutique. Ceci demande naturellement des recherches de longue durée et nous suivons la conservation de l'activité d'ampoules d'adrénaline préparées selon différentes formules.

### Protection de l'action neurotoxique de l'isoniazide par la pyridoxine (23)

Connaissant les complications neurologiques entraînées chez certains malades par les traitements à l'isoniazide, et leur amélioration sous l'influence de l'administration de pyridoxine, nous avons contribué à fournir des preuves expérimentales du bien fondé de cette observation clinique.

Le chlorhydrate de pyridoxine ajouté à l'isoniazide en diminue légèrement la toxicité aiguë chez la Souris. Il n'empêche pas les crises convulsives retardées provoquées chez le Rat et le Lapin par des doses toxiques d'isoniazide, mais il diminue nettement le taux de mortalité consécutive.

La sensibilisation du Rat aux crises audiogènes par l'isoniazide n'est pas modifiée par l'administration simultanée de pyridoxine.

Le fait le plus frappant ressortant de nos résultats paraît être la dissociation des effets protecteurs de la pyridoxine vis-à-vis de l'action convulsivante et vis-à-vis de l'action létale de l'isoniazide. Dans les cas où le chlorhydrate de pyridoxine paraît incapable de s'opposer aux crises convulsives provoquées par de très fortes doses d'isoniazide, il diminue cependant la mortalité consécutive. Ceci laisserait supposer que l'efficacité de la pyridoxine porte davantage sur les désordres biochimiques ultimes que sur les stades initiaux des perturbations engendrées par l'isoniazide.

## ÉTUDES DE QUELQUES RELATIONS ENTRE STRUCTURE CHIMIQUE ET TOXICITÉ

### Agranulocytoses médicamenteuses : cas de l'amidopyrine

Une revue générale des cas d'agranulocytose attribués à l'amidopyrine et une enquête personnelle faite en 1961 (20) nous ont amenés à dégager certaines notions importantes en ce domaine.

Le nombre des cas connus d'agranulocytose vraie, dans lesquels a été prouvée la responsabilité de l'amidopyrine, est infime par rapport au nombre de malades qui ont été ou sont encore traités avec ce médicament. Il faut cependant faire sur cette proportion une réserve, car de nombreux cas ne sont pas publiés ou passent inaperçus, marquant ainsi toute statistique d'une erreur par défaut. Malgré l'apparition ultérieure de très nombreux analgésiques antipyrétiques, l'amidopyrine continue depuis cinquante ans à être largement utilisée en certains pays, et en France tout spécialement, où sa consommation, loin de diminuer comme pour beaucoup de médicaments anciens, tend au contraire à augmenter. Il est certain que les médecins ignorent souvent que les médicaments spécialisés qu'ils prescrivent ou que les malades prennent d'eux-mêmes renferment de l'amidopyrine. Si le mécanisme allergique de l'agranulocytose due à l'amidopyrine paraît établi, il n'existe malheureusement pas de méthode capable de découvrir au préalable les sujets sensibles, et la surveillance de la formule

sanguine pendant les traitements prolongés semble illusoire, en raison du caractère brusque, explosif même avec lequel apparaît la granulopénie.

Par la suite, nous avons cherché dans quelle mesure certains dérivés de l'amidopyrine conservent ses propriétés pharmacologiques tout en étant dépourvus d'effet toxique pour les leucocytes. Le premier d'entre eux soumis à ces vérifications a été le « dioxypyramidon ». Nous l'avons choisi parce que sa molécule ne comporte plus le cycle pyrazolique, accusé d'être le support de l'action agranulocytaire. Il fallait d'abord naturellement vérifier si ce produit est doué, comme l'amidopyrine, d'activité antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire. Malheureusement, les résultats obtenus montrent sa nette infériorité, sur les deux premiers points du moins ; par contre, nous lui avons découvert une autre propriété, non signalée jusqu'ici semble-t-il, à savoir un effet potentialisateur des hypnotiques, ce qui nous engage dans une autre voie de recherche.

### Cytotoxicité de certains solvants injectables

Si la plupart des solutés injectables sont préparés avec de l'eau distillée, les caractères de solubilité de nombreux corps exigent l'emploi de solvants organiques. Ceux-ci deviennent de plus en plus utilisés et nous avons été amenés à préciser la toxicité propre d'amides substitués, spécialement du N-méthylacétamide, employé aux Etats-Unis pour dissoudre le chloramphénicol.

Or, ces N-alcyl-acétamides possèdent, à très fortes doses, une cytotoxicité remarquable, et méritent ainsi de prendre place dans le groupe des agents caryoclasiques ; cette propriété doit être prise en considération, lorsqu'on est amené à injecter des doses relativement fortes de solvant de ce type par rapport au kg de poids, par exemple chez les tout jeunes enfants. Il faut signaler cependant que le N-méthylacétamide se différencie des autres agents caryoclasiques par le fait qu'il ne provoque pas de leucopénie (13, 15).

Cette découverte nous a incités à préciser la toxicité de toute une série de dérivés N-alcylamides : toxicité aiguë (DL 50 i/v chez la Souris et dose minimum mortelle chez le Lapin) et toxicité subaiguë chez le Rat. Les mêmes variations se retrouvent chez la Souris et chez le Lapin : les acétamides sont moins toxiques que les nicotamides et isonicotamides. Les dérivés diméthylés du nicotamide et de l'isonicotamide sont plus de cinq fois moins toxiques que les dérivés diéthylés correspondants. La mesure de l'action sur la respiration du Lapin éveillé ou morphiné nous a montré que ces substances sont toutes plus ou moins stimulantes, les nicotamides et isonicotamides étant plus actives que les acétamides et les dérivés N-disubstitués étant plus actifs que les N-monosubstitués.



## Structure chimique et activité tératogène

L'activité aussi extraordinaire que néfaste du thalidomide, jointe à la simplicité relative de sa molécule, ne pouvait que susciter des recherches sur les relations entre sa structure chimique et son activité tératogène. On a incriminé la partie glutarimidique de sa molécule, susceptible d'interférer dans le métabolisme de l'acide glutamique ou d'agir comme antifolique. On s'est penché également sur la partie phtalimidique et l'action de certains N-alcylphtalimides sur le fœtus du Rat a été étudiée. Nos propres investigations ont été réalisées avec le N-méthylphtalimide (34).

Dans les conditions expérimentales choisies, ce dernier ne s'est pas montré tératogène, ni chez la Souris, ni chez le Lapin. Pour éviter les erreurs dues aux susceptibilités individuelles, nos essais ont été croisés, c'est-à-dire que le produit a été administré à des femelles ayant reçu des doses équimoléculaires de thalidomide au cours d'une autre gestation. La confrontation des données acquises sur le métabolisme du thalidomide d'une part et sur l'activité de molécules proches d'autre part, nous conduit à suspecter comme théoriquement tératogènes, soit les dérivés du phtalimide N-anido substitués, soit les dérivés de la pipéridine dione-2, 6 porteurs en 3 ou 4 d'une fonction amine.

## IMPORTANCE POUR LA THÉRAPEUTIQUE DES PHÉNOMÈNES DE POTENTIALISATION PHARMACOLOGIQUE

Les deux cas particuliers sur lesquels nous nous sommes penchés illustrent bien la complexité des problèmes toxicologiques et pharmacologiques posés par les associations médicamenteuses.

### Association sous nitrate de bismuth-sorbitol (39)

L'effet constipant des petites doses de sous-nitrate de bismuth est bien connu des cliniciens, qui essayent parfois de le corriger par l'administration simultanée d'un autre médicament doué d'un effet inverse et aussi

inoffensif que possible. Les propriétés laxatives du Sorbitol paraissent le désigner a priori pour un tel usage. Cependant le Sorbitol ayant la curieuse propriété d'augmenter très nettement la solubilité du sous-nitrate de bismuth dans l'eau, nous avons recherché si son ingestion simultanée entraîne une résorption accrue de bismuth. Pendant sept semaines, des rats et des lapins ont ingéré quotidiennement du sous-nitrate de bismuth seul ou associé à du Sorbitol. La teneur en bismuth de l'urine, des reins et des foies a été appréciée par polarographie ; elle a été trouvée nettement plus forte chez les animaux ayant ingéré l'association sous-nitrate de bismuth-Sorbitol que chez les animaux traités au sel de bismuth seul. L'examen histologique des organes (foie et rein) des animaux traités par l'association n'a pas montré plus d'altérations que celui des témoins. En fait, seule une expérimentation prolongée beaucoup plus longtemps permettra d'évaluer, chez l'animal du moins, le risque d'une telle association médicamenteuse.

#### Association de glucocorticoïdes et d'analgésiques-antipyrétiques (31, 32, 33)

Les glucocorticoïdes sont des médicaments dont la carrière a été et demeure éblouissante, mais qui peuvent provoquer aussi des accidents redoutables. D'autre part, les analgésiques-antipyrétiques, bien plus anciennement connus, sont utilisés par des millions de malades avec un succès non démenti et des inconvénients dans l'ensemble minimes. Depuis quelques années, on propose aux médecins des formules associant ces deux types de médicaments.

Nous avons voulu apprécier sur le plan expérimental dans quelle mesure l'addition de glucocorticoïdes aux analgésiques-antipyrétiques accroît leur activité sans potentialiser dans des proportions trop grandes leur action toxique. Nos essais, réalisés sur quatre associations effectivement utilisées actuellement en thérapeutique, ont visé à déterminer successivement s'il y avait ou non potentialisation des effets antipyrétique, analgésique et antiinflammatoire de chacun de leurs constituants. Dans un second temps nous nous proposons d'évaluer leur retentissement sur le fonctionnement hypo-physo-corticosurrénalien en mesurant le degré d'involution du thymus que provoquent de tels mélanges chez le jeune Rat.

Pour obtenir des résultats interprétables, il nous a fallu mettre au point les conditions expérimentales d'études. Une fois celles-ci codifiées, nous avons pu constater une synergie d'action des glucocorticoïdes avec les analgésiques-antipyrétiques, et même une potentialisation réciproque, dans certains cas, en ce qui concerne leurs effets sur les fièvres provoquées chez le Lapin par les pyrogènes bactériens, sur les douleurs expérimentales et enfin sur l'œdème à la carragénine chez le Rat.

## ÉTUDE DU MÉCANISME D'ACTION DES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Mieux connaître le mécanisme d'action d'un médicament permet de mieux prévoir, ou de mieux comprendre du moins, les réactions en apparence anormales qu'il est susceptible d'entraîner. Après avoir présenté en 1956 (3) une revue des problèmes posés par les anesthésiques locaux, nous avons indiqué les voies dans lesquelles nous voulions engager nos recherches en ce domaine. Nous mentionnerons d'abord les mises au point d'ordre technique que nous avons été amenés à faire au cours de ces investigations : elles touchent la mesure de l'anesthésie cornéenne (4) et celle de l'anesthésie d'infiltration sur le tibia antérieur du Lapin (37).

Les trois points suivants ont fait l'objet d'un ensemble de publications :

### Étude des substances capables de modifier l'activité des anesthésiques locaux

Le rôle défavorable de l'eau dans l'action des anesthésiques locaux permet d'interpréter divers phénomènes et notamment la difficulté de l'anesthésie locale dans les tissus œdématisés (5). D'autre part, la libération de certains médiateurs chimiques peut interférer également avec l'action de la substance anesthésique. L'histamine représente l'un de ceux-ci et nous avons montré que si l'on injecte par voie intraveineuse de l'histamine ou une substance histaminolibératrice avant d'appliquer un anesthésique local sur la cornée du Lapin, l'effet de celui-ci se trouve fortement réduit (7).

A l'inverse, certaines substances s'avèrent capables d'exalter l'action des anesthésiques locaux. Le cas des sels de potassium a fait l'objet de très nombreuses recherches mais aussi de résultats contradictoires. Selon nos propres essais, la présence d'ions potassium dans la solution d'un anesthésique local augmente son effet sur les troncs nerveux et le diminue au contraire sur un épithélium sensible. L'augmentation de la concentration locale périnerveuse en potassium peut entraver la sortie du potassium intracellulaire. D'autre part, les anesthésiques locaux agissent pour de nombreux auteurs en inhibant l'entrée du sodium dans la cellule. On conçoit donc que ces deux effets différents puissent s'ajouter et expliquer la potentialisation de l'anesthésie de conduction par le potassium. Quant à l'effet inhibiteur exercé par l'ion potassium sur l'anesthésie de la cornée, il est peut-être lié à la disposition spéciale des formations nerveuses sensibles à ce niveau, où les phénomènes de diffusion peuvent jouer un rôle considérable (36).

L'effet du chlorhydrate de thiamine sur l'activité des anesthésiques locaux a donné lieu lui aussi à des publications discordantes. De nos recherches (11, 26, 27), il ressort que la thiamine diminue systématiquement l'activité anesthésique de surface mesurée sur la cornée du Lapin. Selon les techniques utilisées, elle diminue ou laisse inchangée l'activité anesthésique d'infiltration et de conduction, mais elle n'entraîne jamais d'exaltation significative de l'effet anesthésique.

Après avoir confirmé l'effet potentialisateur de la chlorpromazine vis-à-vis des anesthésiques locaux (18), nous avons étudié le comportement à cet égard de deux autres neuroleptiques majeurs. Chez le Lapin éveillé la chlorpromazine exalte, tandis que la réserpine diminue fortement le pouvoir anesthésique de la cocaïne sur la cornée ; quant à l'halopéridol, une faible dose tend à diminuer, tandis qu'une forte dose augmente l'action de la cocaïne. Ces résultats montrent que propriétés neuroleptiques et potentialisation des anesthésiques locaux ne vont pas obligatoirement de pair (30).

#### **Étude des phénomènes de rappel d'anesthésie cornéenne**

Nous donnons simplement ici la conclusion actuelle de nos recherches sur ce phénomène très particulier (24, 38). Les substances capables de le provoquer le feraient en libérant dans l'encéphale des traces d'adrénaline ou de noradrénaline, suffisantes pour provoquer l'activation de la substance réticulée descendante facilitatrice du tronc cérébral, et il en résulterait une sensibilisation des récepteurs cornéens à une concentration d'anesthésique local devenue trop faible pour les inhiber.

#### **Étude des anesthésies locales répétées**

La diminution de l'effet des anesthésiques locaux au fur et à mesure d'applications immédiatement successives sur une muqueuse (cornée du Lapin) semble présenter un caractère général. Sur les troncs nerveux, elle est moins marquée et varie selon les produits utilisés et la concentration des solutions (22).

L'histamine libérée localement sous l'influence des stimuli mécaniques et des bains d'œil répétés sur un œil de Lapin peut expliquer en partie la diminution des effets d'un anesthésique local après applications immédiatement renouvelées sur cet œil. Cependant, cette libération d'histamine n'explique pas à elle seule tout le phénomène, car un antihistaminique ralentit seulement la diminution des effets de l'anesthésique (25).

## ROLE DES FACTEURS EXTÉRIEURS DANS LES RÉACTIONS DE L'ORGANISME AUX MÉDICAMENTS

Puisque les conditions extérieures s'avèrent capables de modifier la sensibilité des êtres vivants aux agents pathogènes, il n'est pas déraisonnable de penser qu'elles peuvent également exercer une influence sur leurs réactions aux médicaments. Or, les recherches pharmacologiques en ce domaine ont été limitées jusqu'ici au rôle de quelques facteurs : température ambiante, saisons, variations jour-nuit, pression barométrique. A notre avis, de nombreux autres facteurs extérieurs doivent être pris en considération si l'on veut faire un bilan aussi complet que possible des variations de sensibilité dans le temps d'un même animal à l'action d'une même drogue. Il faut distinguer ici deux catégories de facteurs : les facteurs terrestres ou géophysiques et les facteurs extraterrestres ou cosmiques. Malheureusement, ou bien l'on ne dispose pas encore de mesures correctes de ces variables, ou bien elles sont faites en des lieux très éloignés de celui où sont réalisés les essais sur l'animal. Malgré les difficultés de l'entreprise, nous essayons d'établir s'il existe ou non une relation entre l'un ou plusieurs de ces facteurs extérieurs et les réponses des animaux à l'administration d'une substance donnée.

Pour être valable, une telle investigation doit être poursuivie sur une longue période et un grand nombre d'animaux. Nos premières expériences ont été faites sur l'anesthésie cornéenne du Lapin (35), test qui répond à ces exigences. Or, nous avons constaté des variations significatives de l'activité d'un même anesthésique local sur la cornée d'un même lot de lapins selon les dates des essais. La constance des conditions expérimentales ayant été fixée aussi rigoureusement que possible, il faut rechercher dans les conditions extérieures les raisons des écarts observés. Aucun des facteurs géophysiques mesurés (température ambiante, pression barométrique, état hygrométrique, éclairement, vitesse du vent) ne paraît en être responsable. Des investigations systématique devront être poussées avec d'autres tests pharmacologiques sur d'autres facteurs géophysiques, puis sur les facteurs cosmiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1956

- 1 CHARONNAT R. et LECHAT P. Etude des réactions nerveuses provoquées par les injections intraveineuses. Rôle de l'adrénaline et de divers médiateurs. *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 242, 1956, 2251.
- 2 LECHAT P. Incidents et accidents provoqués par les injections parentérales *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 1353.
- 3 LECHAT P. Recherches sur le mécanisme d'action des anesthésiques locaux. *Produits pharm.*, 2, 1956, 539.

1957

- 4 CHARONNAT R. et LECHAT P. Les résultats de la mesure de l'anesthésie cornéenne en fonction des caractéristiques de l'excitation mécanique utilisée. *Annls Pharm. fr.*, 15, 1957, 17.
- 5 CHARONNAT R. et LECHAT P. Le rôle de l'eau dans les phénomènes antagonistes de l'anesthésie cornéenne chez le lapin. *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 244, 1957, 812.
- 6 CHARONNAT R., LECHAT P., CHARETON J. et VOLAT P. Sur les propriétés pharmacodynamiques d'un dérivé thiazolique. 2<sup>e</sup> note : toxicité. *Thérapie*, 12, 1957, 954.
- 7 CHARONNAT R., LECHAT P. et KAPOOR A. Histamine et anesthésie locale. *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 244, 1957, 2988.
- 8 CHARONNAT R. et LECHAT P. Recherches expérimentales sur l'antianesthésie dans l'anesthésie cornéenne du Lapin. *Annls Pharm. fr.*, 15, 1957, 136.
- 9 CHARONNAT R. et LECHAT P. Nouvelles recherches expérimentales sur l'antianesthésie dans l'anesthésie cornéenne du Lapin. *Annls Pharm. fr.*, 15, 1957, 428.

1959

- 10 LECHAT P., GANDON M. (Mlle), et FROMENTY D. (Mlle). Recherches expérimentales sur l'action anti-inflammatoire de la scopolamine. Rapports du 6<sup>e</sup> Congrès Int. de Thérapeutique (Strasbourg), 1959, p. 363.

1960

- 11 HAZARD R., CHEYMOL J., LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Vitamine B1 et activité des anesthésiques locaux. *J. Physiol., Paris*, 52, 1960, 116.
- 12 LECHAT P. Recherches sur des pyrogènes particulièrement stables. *Annls Pharm. fr.*, 18, 1960, 649.
- 13 LECHAT P., BROWAEYS J. et WALLON D. Action caryoclasique du N-méthylacétamide à doses élevées chez le Rat. *C.r. hebd. Séanc. Acad. Sci., Paris*, 251, 1960, 1937.
- 14 LECHAT P., GANDON M. (Mlle) et DELEAU-FROMENTY D. (Mme). Scopolamine et inflammations expérimentales. *Thérapie* 15, 1960, 326.
- 15 WALLON D., BROWAEYS J. et LECHAT P. Action caryoclasique de différents N-alcyl amides à doses élevées chez le Rat. *Sang*, 21, 1960, 873.

## 1961

- 16 GRIFFIÉ R.-A., DELEAU D. (Mme) et LECHAT P. Comparaison de l'action de la lignocaïne et de la mépivacaïne sur un nerf sensible. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 155, 1961, 2272.
- 17 LECHAT P. Etat actuel de quelques problèmes posés par les pyrogènes bactériens. *Prod. pharm.*, 16, 1961, 509.
- 18 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Etude pharmacologique d'un nouvel anesthésique local, la mépivacaïne (Carbocaïne)\*. *Anesth. Analg. Réanim.*, 18, 1961, 78.
- 19 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Corticosurrénale et fièvre provoquée par les pyrogènes bactériens. *C.r. Séanc. Soc. Biol.* 155, 1961, 2276.
- 20 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Des agranulocytoses attribuées à l'amidopyrine. *Path. Biol.*, 9, 1961, 2149.

## 1962

- 21 LECHAT P. A propos de l'altération des solutés injectables : le cas des ampoules d'adrénaline. *Sem. Hôp. Paris (Sem. Thérap.)*, 38, 1962, 10.
- 22 LECHAT P., GRIFFIÉ R.-A. et DELEAU D. (Mme). Du renouvellement immédiat de l'anesthésie locale. *Méd. exp.*, 7, 1962, 379.

## 1963

- 23 LECHAT P., DELEAU D. (Mme) et DEVILLE-CHABROLLE A. (Mlle). Etude expérimentale du pouvoir protecteur de la pyridoxine vis-à-vis des effets toxiques de l'isoniazide. *Thérapie*, 18, 1963, 63.
- 24 LETTERON N. Contribution à l'étude du phénomène de rappel de l'anesthésie cornéenne chez le Lapin. Thèse Doctorat Pharmacie (Univ.), Paris 1963.

## 1964

- 25 DELEAU D. (Mme), LECHAT P. et BUNOT O. (Mlle). Rôle de l'histamine dans la diminution d'activité des anesthésiques locaux observée après leur application immédiatement renouvelée sur la cornée du Lapin. *J. Physiol., Paris*, 56, 1964, 332.
- 26 GIROUD J.-P. Modifications apportées par la thiamine à l'activité anesthésique locale de la procaïne. Thèse Doctorat Médecine, Paris, 1964.
- 27 GRIFFIÉ R.-A., GIROUD J.-P., LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Effet du chlorhydrate de thiamine sur l'activité anesthésique locale de conduction et d'infiltration. *J. Physiol. Paris*, 56, 1964, 369.
- 28 LECHAT P. Sur la présence de pyrogènes dans les eaux potables. *Annls Pharm. fr.*, 22, 1964, 105.
- 29 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Différentiation des hyperthermisants par comparaison de leur activité en fonction des doses. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 158, 1964, 290.
- 30 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Effets comparés des neuroleptiques sur l'activité anesthésique locale de surface de la cocaïne. Sous presse dans *Thérapie*. Communication présentée au Congrès de l'A.F.A.S., Lille, Juillet 1964.
- 31 LECHAT P. et DELEAU D. (Mme). Propriétés pharmacodynamiques des associations d'analgésiques-antipyrétiques et de glucocorticoïdes. I. Activité antipyrétique. *Thérapie*, 19, 1964, 1461.
- 32 LECHAT P., DELEAU D. (Mme), MAJOIE B. et FONTAGNÉ J. (Mlle). Propriétés pharmacodynamiques des associations d'analgésiques-antipyrétiques et de glucocorticoïdes. II. Action analgésique. *Thérapie*, 19, 1964.

- inflammatoire. *Thérapie*, 19, 1964.
- 34 LECHAT P., DELEAU D. (Mme), BOIME A. et BUNOT O. (Mlle). Résultats négatifs d'une recherche des effets tératogènes éventuels du N-méthylphthalimide. *Thérapie*, 19, 1964, 1393.
  - 35 LECHAT P., DELEAU D. (Mme) et EGLOFF G. (Mme). Influence de quelques facteurs géophysiques sur l'anesthésie cornéenne du Lapin. (Sous presse). Communication présentée le 2 juillet 1964 à la Société Européenne pour l'étude de la toxicité des médicaments, Cambridge.
  - 36 LECHAT P., DELEAU D. (Mme) et GRIFFIÉ R.-A. Influence de l'ion potassium sur l'activité des anesthésiques locaux. *Méd. exp.*, 11, 1964, 157.
  - 37 LECHAT P., GIROUD J.-P., DELEAU D. (Mme), STREICHENBERGER G. et LEMEIGNAN M. (Mme). Nouvelle méthode de mesure de l'anesthésie locale de conduction. *Méd. exp.*, 11, 1964, 259.
  - 38 LECHAT P. et LETTERON N. (Mme). La place du rappel d'anesthésie cornéenne parmi les phénomènes de potentialisation en pharmacologie. *Thérapie*, 19, 1964, 767.
  - 39 LECHAT P., MAJOIE B., LEVILLAIN R., CLUZAN R. et DELEAU D. (Mme). Etude de la toxicité à court terme de l'association sous-nitrate de bismuth et sorbitol. *Thérapie*, 19, 1964, 551.