

UNIVERSITÉ de TOURS

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Pharmacodynamie

Boulevard Tonnellé, 37 - TOURS

Professeur : Madame FOUSSARD-BLANPIN

Téléphone 05-35-37

TOURS, le 12 juin 1973

EPREUVE DE TOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE CHIEN PORTANT :

- a) sur la Nopoxamine base (lot 27 752)
 - b) sur un sel de Nopoxamine : le Lauryl-Sulfate (lot 27 10)
-

MATERIEL ET METHODE

Cette expérimentation porte sur onze chiens "bergers allemands" de la même portée.

Trois lots sont constitués :

- le lot N° 1 témoin réunissant les chiens 1 (femelle), 2 (femelle) et 3 (mâle), (le 4ème témoin a dû être éliminé en raison de son agressivité)
- le lot N° 2 traité quotidiennement par la Nopoxamine base et qui comprend 3 animaux : les chiens 8 (mâle), 9 (femelle) et 10 (mâle)
- le lot N° 3 traité quotidiennement par le Lauryl-Sulfate de Nopoxamine et qui groupe 4 animaux : les chiens 4, 6 et 7 de sexe mâle et le chien 5 de sexe femelle.

Les animaux sont maintenus dans des box par 2 ou 3 et nourris moitié par des déchets et moitié par des granulés "chiens" U.A.R.

Les témoins ne sont pas choisis au hasard mais en raison de leur agressivité... L'un d'entre eux a dû être sacrifié dès le début de l'expérimentation, tant son approche était périlleuse...

Témoins et traités sont soignés et nourris dans les mêmes conditions. Leur comportement est observé quotidiennement et ils sont soumis à des déterminations pondérales régulières.

Les traitements sont effectués individuellement à l'aide de dragées contenant :

- soit 25 mg de Nopoxamine base (lot 2) de ref. G 639
- soit 50 mg de Lauryl-Sulfate de Nopoxamine (lot 3), de ref. G 640

Compte tenu du poids des animaux au départ (proche de 10 Kgs en moyenne), ces traitements correspondent :

- pour la Nopoxamine base : à la dose thérapeutique (soit 2,5 mg / Kg quantité correspondant à une application quotidienne de 15 g de baume "Algésal Suractivé"), en admettant toutefois que l'application de pommade "Algésal Suractivé" donne lieu à une pénétration complète de la base à travers la barrière cutanée
- pour le Lauryl-Sulfate de Nopoxamine : à 20 fois la dose thérapeutique prévue sous forme "Acidrine" (5 mg / Kg). Rappelons que cette dose, utilisée lors d'une précédente expérimentation de toxicité chronique effectuée chez le rat, n'avait entraîné, en 3 ou 6 mois, l'apparition d'aucun signe d'intolérance.

Les dragées de Nopoxamine (base ou Lauryl-Sulfate) sont administrées individuellement, enrobées dans des boulettes de viande hachée que les animaux absorbent sans les mastiquer.

RESULTATS

a) Etude du comportement des animaux et évolution pondérale
(Conf. Tableau 1 et Graphique 1)

Il n'est noté, tout au long de l'essai, aucune modification dans l'aspect ou le comportement des animaux soumis au traitement par la Nopoxamine sous l'une ou l'autre forme.

La différence d'agressivité qui a présidé au choix des témoins s'est maintenue ; elle semble responsable d'une prise pondérale

Foussard-Blanpin, O. 1973
EVOLUTION PONDERALE (en Kg)

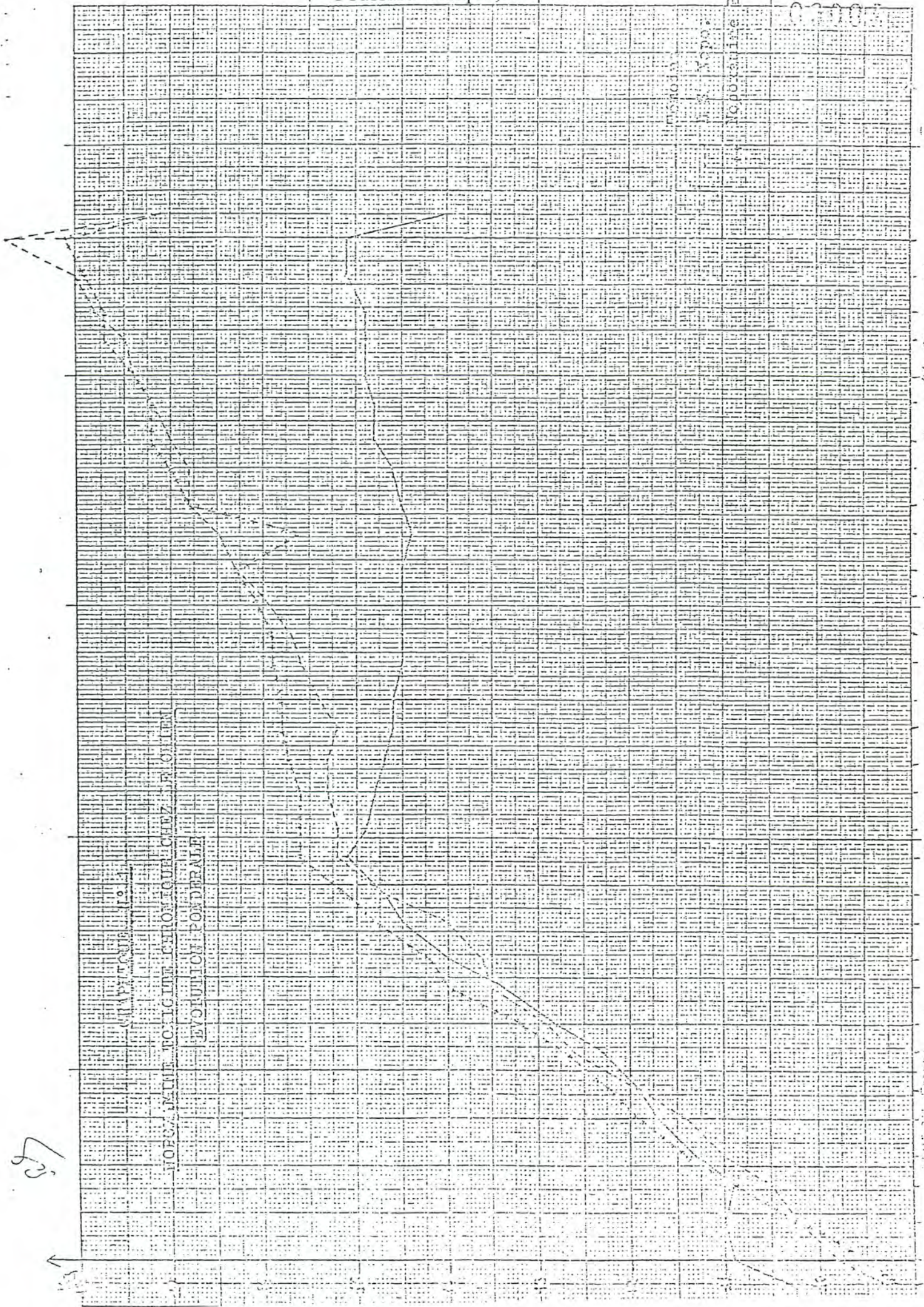
00002

TABLEAU N° 1

TEMPS	GROUPE TEMOINS			\bar{X}	GROUPE LAURYL-SULFATE DE NOPOXAMINE				\bar{X}	GROUPE NOPOXAMINE BASE			\bar{X}
	1F	2F	3M		4M	5F	6M	7M		8M	9F	10M	
AVANT Tt	10,80	10,70	09,50	10,33	11,80	07,40	08,90	10,00	09,32	10,20	08,00	09,60	09,26
JOUR 1	11,40	11,20	10,20	10,93	12,00	07,50	09,10	10,70	09,82	10,40	08,30	10,00	09,56
JOUR 4	11,60	11,00	10,40	11,00	12,10	08,00	09,90	11,00	10,25	11,20	08,90	10,60	10,23
JOUR 8	11,70	10,60	10,50	10,93	12,30	08,50	10,30	11,20	10,57	12,30	09,40	11,20	10,96
JOUR 11	11,90	11,00	11,20	11,36	12,60	08,90	10,90	11,60	11,00	12,60	09,80	11,90	11,43
JOUR 15	12,00	11,20	12,00	11,73	13,00	09,20	11,40	12,00	11,40	13,00	10,20	12,60	11,93
JOUR 18	12,30	11,40	12,20	11,96	14,00	09,60	11,60	12,60	11,95	13,40	10,30	12,90	12,20
JOUR 22	12,80	11,80	12,50	12,36	15,00	10,00	12,00	13,40	12,60	14,00	10,80	13,30	12,70
JOUR 25	13,20	12,10	13,20	12,83	15,40	10,20	12,40	13,90	12,97	14,50	11,20	14,00	13,23
JOUR 29	13,90	12,50	14,00	13,46	16,00	10,50	13,00	14,50	13,50	15,00	12,00	15,00	14,00
JOUR 32	14,60	13,00	14,40	14,00	16,20	10,60	13,20	14,70	13,67	15,40	12,20	15,20	14,20
JOUR 36	15,20	13,50	15,00	14,56	16,50	10,80	14,00	15,00	14,07	16,00	12,80	15,60	14,80
JOUR 39	15,30	13,90	15,00	14,73	17,00	11,20	14,90	15,70	14,70	16,30	13,10	16,00	15,13
JOUR 43	15,90	14,40	15,00	15,10	17,50	11,80	15,30	16,50	15,27	16,80	13,50	16,50	15,60
JOUR 46	15,60	14,20	15,00	14,93	17,60	11,60	15,40	16,50	15,27	16,90	13,60	16,50	15,66
JOUR 50	15,10	14,20	15,10	14,80	17,80	11,50	15,40	16,60	15,32	17,00	13,60	16,40	15,66
JOUR 53	15,00	14,10	15,20	14,76	17,90	11,20	15,50	16,60	15,30	17,20	13,70	16,40	15,70
JOUR 57	14,60	14,10	15,20	14,63	18,00	11,00	15,50	16,60	15,27	17,30	13,70	16,50	15,83
JOUR 60	14,50	14,00	15,30	14,60	18,20	11,20	15,60	16,80	15,45	17,40	13,60	16,50	15,83
JOUR 64	14,30	14,00	15,40	14,56	18,30	11,60	15,60	16,90	15,60	17,40	13,70	16,60	15,90
JOUR 67	14,20	14,00	15,50	14,56	18,70	11,80	15,60	17,00	15,77	17,40	13,80	16,60	15,93
JOUR 71	14,00	14,00	15,60	14,53	19,00	11,90	15,90	17,40	16,05	17,60	14,00	16,80	16,13
JOUR 74	13,90	13,90	15,70	14,50	19,30	12,00	16,20	17,80	16,32	17,80	14,30	17,00	16,33
JOUR 78	13,80	13,80	15,70	14,43	19,50	12,10	16,60	18,00	16,55	18,00	14,60	17,30	15,63
JOUR 81	13,60	14,00	16,10	14,56	19,60	12,30	17,00	18,40	16,82	18,30	14,60	17,50	16,83
JOUR 85	13,40	14,20	16,40	14,66	19,70	12,30	17,00	18,50	16,87	18,50	14,80	17,90	17,03
JOUR 88	13,20	14,40	16,80	14,80	19,70	12,50	17,30	18,80	17,07	18,70	15,00	17,90	17,23
JOUR 92	13,20	14,50	16,90	14,86	20,00	12,70	17,40	19,00	17,27	18,80	15,00	18,00	17,23
JOUR 95	13,10	14,50	17,10	14,90	20,20	12,80	17,60	19,20	17,45	19,00	15,20	18,00	17,43
JOUR 99	13,00	14,60	17,20	14,93	20,40	12,80	17,70	19,40	17,57	19,10	15,20	18,40	17,73
JOUR 102	12,90	14,70	17,20	14,93	20,70	13,00	18,00	19,60	17,82	19,30	15,30	18,60	17,73
JOUR 106	12,90	14,90	17,50	15,10	21,00	13,00	18,30	19,80	18,02	19,50	15,40	18,80	17,93
JOUR 110	12,80	14,90	17,60	15,10	21,10	13,20	18,50	19,90	18,97	19,80	15,60	19,10	18,13
A JEUN 24-48h	11,50	14,00	16,50	14,00	20,00	12,00	17,60	19,00	17,15	18,50	14,50	18,30	17,13

LAURYL-SULFATE DE NOPOXAMINE : 1 comprimé par jour et par chien (soit 50 mg)

NOPOXAMINE BASE : 1 comprimé par jour et par chien (soit 25 mg)



plus faible chez les témoins, due spécialement au chien 1, de sexe femelle, particulièrement querelleur et combatif.

Les lots témoins et traités comportant des mâles et des femelles, la comparaison de courbes pondérales tracées à l'aide des poids individuels est impossible. Le traitement n'affecte cependant pas la croissance des animaux, puisque le gain pondéral moyen des lots 2 et 3, après 110 jours de traitement, est toujours supérieur au gain de poids moyen observé dans le même temps chez les témoins. En effet :

- chez les témoins le gain pondéral des femelles est de 3 Kg, celui du mâle est de 8 Kg
- sous traitement à la Nopoxamine base, le gain pondéral de la femelle est de 7,6 Kg, celui des mâles est de 9,5 Kg
- sous traitement par le Lauryl-Sulfate de Nopoxamine le gain pondéral de la femelle est de 5,8 Kg tandis que chez les mâles il est de 9,6 Kg.

EN CONCLUSION

Le traitement par la Nopoxamine base (2,5 mg / Kg) ou par son sel le Lauryl-Sulfate (5 mg / Kg) n'a aucune répercussion fâcheuse sur le développement statural du jeune chien.

b) Etudes biologique et anatomopathologique

A l'issue de 110 jours de traitement quotidien (sauf le dimanche) les animaux sont soumis à un jeûne de 24 heures puis endormis par injection intra veineuse de pentobarbital sodique. Du sang est alors prélevé à l'une des carotides préalablement cathétérisées pour effectuer :

- a) des numérations et formules sanguines (conf. Tableau N° 2)
- b) des examens biochimiques comportant les dosages (conf. Tableau N° 3)
 - de la glycémie
 - de la bilirubine totale
 - des phosphatases alcalines
 - de la transaminase SGPT

09

Parallèlement un sondage vésical permet le recueil des urines sur lesquelles il est procédé à divers examens (conf. Tableau N° 4) :

- mesure du pH
- recherche :
 - . des corps cétoniques
 - . du glucose
 - . de la protéinurie
 - . des pigments biliaires
 - . du sang
- examen du culot.

Les animaux sont enfin sacrifiés par saignée et les organes suivants sont prélevés :

- foie
- reins
- surrénales
- estomac
- duodénum
- vessie
- ovaires
- testicules
- cerveau
- hypophyse
- coeur
- rate

pour être examinés macroscopiquement, pesés lorsque cela est possible, et confiés enfin à l'histologiste pour examen anatomopathologique de leur structure histologique (conf. rapport annexe du Professeur MAILLET Expert Agréé).

1 - NUMERATIONS ET FORMULES SANGUINES

Comme le montre le tableau récapitulatif ci-après, le nombre des éléments figurés du sang n'est pas affecté par les traitements mis en oeuvre et ce aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

23

TABLEAU N° 2

HEMATOLOGIE EN FIN DE TRAITEMENTTEMOINS

	HEMATIES mm ³	LEUCOCYTES mm ³
1	Femelle 6.060.000	6.320
2	Femelle 6.460.000	6.880
3	Mâle 5.560.000	7.440
	6.026.666	6.880

LAURYL SULFATE DE NOPOXAMINE

4	Mâle 6.660.000	7.600
5	Femelle 6.160.000	6.240
6	Mâle 5.960.000	6.560
7	Mâle 6.380.000	9.760
	6.290.000	7.540

NOPOXAMINE BASE

8	Mâle 6.480.000	10.080
9	Femelle 6.530.000	7.360
10	Mâle 6.120.000	6.720
	6.376.666	8.053

Les résultats moyens observés permettent de ne relever aucune différence significative dans les chiffres obtenus entre le groupe des animaux témoins et ceux des traités.

3 - EXAMENS BIOCHIMIQUES URINAIRES

Les résultats des examens urinaires réalisés sont résumés sur le Tableau N° 4. Ils ne font apparaître aucune anomalie chez les animaux soumis au traitement soit du Lauryl-Sulfate de Nopoxamine soit de la base. Dans les 2 cas on note :

- l'absence de corps réducteurs
- l'absence de corps cétoniques
- l'absence de pigments biliaires
- l'absence d'hématies
- un pH identique pour les urines des témoins et des traités.

On relève simplement quelques traces de protéinurie dans les 3 lots.

L'examen au microscope des culots urinaires révèle une image normale dans les trois lots ce qui permet d'exclure toute atteinte fonctionnelle rénale chez les animaux recevant la Nopoxamine.

4 - ETUDE MACROSCOPIQUE DES PRELEVEMENTS EFFECTUES

Les organes prélevés présentaient tous un aspect normal à l'examen macroscopique. Certains d'entre eux ont été l'objet d'une détermination de leur poids avec calcul de leurs poids relatif, rapporté à 100 g de poids corporel.

Les résultats obtenus (Tableaux N° 5 et 6) se prêtent mal à l'établissement de moyennes. Néanmoins quelques tendances se dégagent :

- chez les femelles, légère diminution du poids du foie, des reins et des gonâdes



LAURYL-SULFATE DE NOPOXAMINE et NOPOXAMINE BASETOXICITE CHRONIQUE CHEZ LE CHIENEXAMENS URINAIRESTEMOINSTABLEAU N° 4

N°	PROTEINES	GLUCOSE	CORPS CETONIQUES	PIGMENTS BILIAIRES	SANG	pH
1	0	0	0	0	0	6.8
2	Traces	0	0	0	0	6.8
3	0	0	0	0	0	6
<u>LAURYL-SULFATE DE NOPOXAMINE</u>						
4	0	0	0	0	0	6
5	0	0	0	0	0	6
6	Traces	0	0	0	0	7
7	0	0	0	0	0	7.2
<u>NOPOXAMINE BASE</u>						
8	Traces	0	0	0	0	6
9	Traces	0	0	0	0	7
10	0	0	0	0	0	6

POIDS DES ORGANES

TABLEAU N° 5

TÉMOINS

CHIENS	POIDS DES CHIENS	SEXE	F O I E en g.	R E I N S en g.	SURRENALES en g.	C O E U R en g.	R A T E en g.	O V A I R E S en g.	TESTICULES en g.
1	kg 11,5	Femelle	395	49.5153	1.8292	90	63.5805	1.1413	
2	14	Femelle	510	59.9299	1.5403	110	120.1162	1.8166	
3	16.5	Mâle	530	70.2503	1.9264	105	67.6308		25.770

Foussard-Blanpin, O. 1973

NOPOXAMINE BASE

8	kg 18.5	Mâle	477	66.3405	1.2408	110	37.2319		24.5563
9	14.5	Femelle	340	47.2253	1.6306	90	55.4634	1.000	
10	18.3	Mâle	500	71.9548	1.5123	105	37.0772		25.3348

LAURYL SULFATE DE NOPOXAMINE

4	kg 20	Mâle	540	67.8795	1.5535	125	101.1745		23.8148
5	12	Femelle	350	44.2932	1.3192	87.81	35.0339	0.9192	
6	17.6	Mâle	440	64.8313	1.6917	110	32.1649		26.1356
7	19	Mâle	625	88.4362	2.2622	120	42.7652		25.5742

POIDS RELATIF DES ORGANES

TABLEAU N° 6

TEMOINS CHIENS	POIDS DES CHIENS	SEXE	F O I E en g/%	R E I N S en g/%	S U R R E N A L E S en mg/%	C O E U R en g/%	R A T E en g/%	O V A I R E S en mg/%	T E S T I C U L E S en mg/%
1	kg 11.5	Femelle	3.43	0.430	16.7	0.782	0.552	9.92	
2	14	Femelle	3.64	0.428	11.0	0.785	0.858	12.9	
3	16.5	Mâle	3.21	0.425	11.6	0.636	0.409		156

Foussard-Blanpin, O. 1973

NOPOXAMINE BASE

8	kg 18.5	Mâle	2.57	0.358	6.7	0.594	0.200		132
9	14.5	Femelle	2.34	0.325	11.2	0.620	0.382	6.89	
10	18.3	Mâle	2.73	0.393	8.2	0.621	0.169		158

LAURYL SULFATE DE NOPOXAMINE

4	kg 20	Mâle	2.70	0.339	7.76	0.625	0.505		119
5	12	Femelle	2.91	0.369	10.9	0.731	0.276	7.66	
6	17.6	Mâle	2.50	0.368	9.61	0.625	0.125		148
7	19	Mâle	3.29	0.465	11.9	0.631	0.225		134

- chez les mâles, mêmes observations auxquelles s'ajoute une diminution du poids des surrénales.

Les différences pondérales observées sont peu accusées ; leur signification est incertaine, en rapport sans doute avec les différences génétiques des animaux qui n'appartiennent pas à une race sélectionnée.

5 - ETUDE HISTOLOGIQUE DES PRELEVEMENTS

Le compte rendu détaillé de ces examens est donné en annexe à ce rapport. Rappelons qu'aucune anomalie n'a été relevée quel que soit l'organe considéré.

CONCLUSION

Au terme de cette expérimentation de toxicité chronique chez le chien il nous est apparu que le traitement quotidien par voie digestive de Lauryl-Sulfate de Nopoxamine et de Nopoxamine base à raison respectivement de 50 mg ou de 25 mg par jour et par chien pendant 110 jours n'a provoqué aucune manifestation d'intolérance de quelque ordre que ce soit.

Fait à Tours, le 12 juin 1973



Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN

Professeur de Pharmacodynamie à
l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
de TOURS

Expert Toxicologue et
Pharmacologue agréé
(Arrêté du 24.4.70 - J.O. 10.5.70)

Professeur M. MAILLET
Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service
Docteur ès Sciences

Tours, le 27 juin 1973

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
D'EMBRYOLOGIE
ET DE CYTOGÉNÉTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
2 bis, Boulevard Tonnelé - 37-TOURS
Tél. : 05-16-91, poste 314

TOXICITE CHRONIQUE

DE LA NOPOXAMINE CHEZ LE CHIEN

A la demande de Madame FOUSSARD-BLANPIN, Expert Toxicologue-Pharmacologue, Professeur de Pharmacodynamie, nous avons examiné en qualité d'Histologiste, le foie, les reins, les surrénales, l'estomac, le duodénum, la vessie, les ovaires, les testicules, le cerveau, l'hypophyse, le coeur et la rate de chiens appartenant à l'un des 3 lots suivants :

- Lot n° 1 : constitué de 3 chiens numérotés de 1 à 3, n'ayant reçu aucun traitement.

- Lot n° 3 : ayant reçu pendant 110 jours, per os 50 mg par jour de Lauryl Sulfate^{de} Nopoxamine, ce lot est constitué de 4 chiens numérotés de 4 à 7.

- Lot n° 2 : constitué de 3 chiens portant le numéro 8. 9. 10., ayant reçu per os pendant 110 jours 25 mg de Nopoxamine Base, par jour.

Les organes précédemment cités ont été fixés au Bouin alcoolique, inclus à la paraffine après la désintégration des alcools par l'une des 3 techniques suivantes :

- technique à l'hématéine-éosine-safran,
- technique trichromique de Masson,
- acide périodique, réactif de Schiff.

Les résultats sont consignés dans les tableaux suivants :

LOT N° 1

Groupe Témoins

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINS
 UNITE D'HISTOLOGIE
 Professeur MAILLET

composé témoin	sexe ♀	numéro de l'animal 1
espèce chien	dose /	voie d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Ovaires	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé témoin	sexe ♀	numéro de 2 l'animal
espèce chien	dose /	voie d'administration
durée de 110 jours l'expérience		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Ovaires	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE
 UNITE D'HISTOLOGIE
 Professeur MAILLET

composé témoin	sexe ♂	numéro de l'animal 3
espèce chien	dose /	voie d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

LOT N° 2

(Groupe Noroxamine Base)

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Nopoxamine Base	sexe ♂	numéro de l'animal 8
espèce chien	dose 25 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE
 UNITE D'HISTOLOGIE
 Professeur MAILLET

composé Nopoxamine Base	sexe ♀	numéro de l'animal 9
espèce Chien	dose 25 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Ovaires	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Nopoxamine Base	sexe ♂	numéro de l'animal 10
espèce chien	dose 25 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

LOT N° 3

(Groupe Lauryl-Sulfate de Nopoxamine)

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Lauryl Sulfate Nopoxamine	sexe ♂	numéro de l'animal 4
espèce chien	dose 50 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Lauryl Sulfate Nopoxamine	sexe ♀	numéro de l'animal 5
espèce chien	dose 50 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Ovaires	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Lauryl Sulfate Nopoxamine	sexe ♂	numéro de l'animal 6
espèce chien	dose 50 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITE D'HISTOLOGIE

Professeur MAILLET

composé Lauryl Sulfate Nopoxamine	sexe ♂	numéro de l'animal 7
espèce chien	dose 50 mg par jour	voie per os d'administration
durée de l'expérience 110 jours		

ORGANE	COMMENTAIRES
Foie	aucune anomalie notable
Reins	aucune anomalie notable
Surrénales	aucune anomalie notable
Duodénum	aucune anomalie notable
Vessie	aucune anomalie notable
Testicules	aucune anomalie notable
Cerveau	aucune anomalie notable
Hypophyse	aucune anomalie notable
Coeur	aucune anomalie notable
Rate	aucune anomalie notable
Estomac	aucune anomalie notable

Professeur M. MAILLET
Biologiste des Hôpitaux - Chef de Service
Docteur ès Sciences

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE
D'EMBRYOLOGIE
ET DE CYTOGÉNÉTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
2 bis, Boulevard Tonnellé - 37-TOURS
Tél. : 05-16-91, poste 314

CONCLUSION

Le produit Nopoxamine (soit Lauryl Sulfate à la dose de 50 mg — ou base à la dose de 25 mg) administré per os quotidiennement pendant 110 jours n'a pas provoqué d'altération d'origine toxique du foie, des reins, des surrénales, de l'estomac, du duodénum, de la vessie, des ovaires, des testicules, du cerveau, de l'hypophyse, du cœur, de la rate.



Professeur MAILLET

Expert Toxicologue-Pharmacologue
(Arrêté du 12.6.72 - J.O. 2.7.72)

Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN
Expert Toxicologue-Pharmacologue
(Arrêté du 24.4.70 - J.O. 10.5.70)