

Foussard-Blanpin, O. 1977a

UNIVERSITÉ de TOURS

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

Boulevard Tonnellé, 37 - TOURS

Professeur : Madame FOUSSARD-BLANPIN

Téléphone 05-55-37

TOURS, le

Je soussigné, O. FOUSSARD-BLANPIN, Professeur à la Faculté des Sciences de TOURS, Expert Toxicologue-Pharmacologue agréé par arrêté du 17 décembre 1973 (J.O. du 24 - 25 - 26 décembre 1973) certifie avoir effectué à titre d'expertise, la toxicité aiguë chez le rat de la substance nopoxamine-base des Laboratoires LATEMA 11 bis, rue Balzac 75008 PARIS, de formule :

homomyrtényloxy-2 diéthylamino-1-éthane.

En foi de quoi j'ai rédigé le présent rapport pour valoir ce que de droit.



Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN  
Expert Pharmacologue-Toxicologue Agréé

DETERMINATION DE LA DL<sup>50</sup> DE LA NOPOXAMINE-BASE CHEZ LE RATMETHODOLOGIE :

*Cette étude consiste à observer les symptômes d'intolérance et la létalité qui suivent l'administration de nopoxamine-base en prise unique et à doses croissantes au rat par deux voies d'introduction.*

*Les calculs des doses létales 50 (DL<sup>50</sup>) sont faits selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon. \**

Race étudiée : Wistar A.F. Han (LE GENEST),

Sexe : mâle et femelle,

Age : 4 semaines,

Poids : ♂ 170 - 190 grammes,  
♀ 150 - 170 grammes.

Alimentation : U.A.R. Standard,

Eau : à volonté, par abreuvoir automatique.

a) Voie digestive :

Technique : après une période d'adaptation aux conditions de l'animalerie du laboratoire (température ambiante  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , hygrométrie  $60 \pm 5$  p 100), les animaux sont répartis en lots de 20 sujets comprenant chacun 10 mâles et 10 femelles.

La nopoxamine est administrée en dose unique à chaque animal de chaque lot sous un volume constant (0,50 ml/100 g de poids corporel). La dose de nopoxamine choisie pour chaque lot est comprise entre 100 et 700 mg/kg ; l'intervalle des doses entre les lots est de 100 mg/kg. Une fois traités, les divers lots sont maintenus en observation dans des conditions strictement identiques pendant une durée de 10 jours, période au cours de laquelle le comportement et la létalité des animaux sont soigneusement enregistrés. Le calcul des DL<sup>50</sup> est effectué à l'issue de cette période d'observation.

25

\* J. Pharmacol. (PARIS) 1970 - 1 - 2 - 400-403.

Modalités d'administration : La nofoxamine est administrée sous la forme d'une suspension aqueuse préparée extemporanément. Le titre des suspensions est calculé de sorte que le volume ingéré par les animaux reste constant. Le traitement est appliqué individuellement à l'aide d'une sonde gastrique montée sur une seringue ce qui permet d'ajuster exactement le volume délivré au poids de l'animal.

Résultats : Les mortalités observées en fonction des doses administrées, des sexes et du temps d'observation sont consignées dans le tableau n° 1.

L'étude du comportement des animaux montre que :

- aux doses sub-létales : un état d'excitation avec sauts convulsifs, mouvements stéréotypés et sialorrhée.
- aux doses létales : les signes précédents des troubles respiratoires et la mort par asphyxie en moins d'une heure pour les doses élevées, en 12 à 24 heures pour les doses plus faibles.

TABLEAU N° 1

TOXICITE AIGUE DE LA NOFOXAMINE BASE CHEZ LE RAT WISTAR  
PAR VOIE DIGESTIVE

Mortalité en fonction des doses, du temps et des sexes

SEXE	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DOSES mg/kg	MORTALITE EN FONCTION DU TEMPS						MORTALITE TOTALE EN 10 JOURS	
			12 h	24 h	48 h	3j	5j	10j	Numérique	p 100
M et F	20	50	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	4	0	0	0	0	0	4	20
		300	10	0	0	0	0	0	10	50
		400	9	3	0	0	0	0	12	60
		500	11	4	0	0	0	0	15	75
		600	18	2	0	0	0	0	20	100
M	10	50	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	0	0	0	0	0	0	0	0
		300	3	0	0	0	0	0	3	30
		400	2	2	0	0	0	0	4	40
		500	3	2	0	0	0	0	5	50
		600	8	2	0	0	0	0	10	100
F	10	50	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	4	0	0	0	0	0	4	40
		300	7	0	0	0	0	0	7	70
		400	7	1	0	0	0	0	8	80
		500	5	2	0	0	0	0	10	100
		600	10	0	0	0	0	0	10	100



Détermination des DL<sup>50</sup> : elles sont précisées dans le tableau ci-dessous.

SEXE	DOSE 100 p 100 MORTELLE (mg/kg)	DOSE MINIMA MORTELLE (mg/kg)	DOSE MAXIMA TOLEREE (mg/kg)	DL <sup>50</sup> (mg/kg)	LIMITES DE CONFIANCE (p < 0.05)
♂ et ♀	600	200	100	295	202 - 431
♂	600	300	200	440	322 - 600
♀	500	200	100	192	132 - 290

Commentaires : il n'y a pas de toxicité retardée. La mort lorsqu'elle survient se produit toujours dans les 24 heures qui suivent l'administration du produit.

Les symptômes notés rendent compte de l'action générale exercée par la nopolamine base sur le système nerveux central.

Les femelles sont plus sensibles que les mâles aux effets toxiques de la substance : DL<sup>50</sup> : 192 mg/kg contre 440 mg/kg pour les animaux de l'autre sexe.

b) Voie intra-péritonéale :

Technique : la technique utilisée est strictement superposable à celle décrite précédemment en ce qui concerne

- . le nombre d'animaux par lot (20) et par groupe (10),
- . les conditions d'observations.

Seuls différents :

- . le volume des solutions injectées (1 mL/100 g de poids corporel),
- . les doses utilisées (30 à 185 mg/kg),
- . l'intervalle entre les doses (10 mg).

Méthode d'administration : la noproxamine est solubilisée en présence d'acide chlorhydrique ; les solutions obtenues ont un pH voisin de 5. Le titre des solutions est calculé de sorte que le volume de l'infection reste constant.

Résultats : les mortalités observées en fonction des doses administrées, des sexes et du temps d'observation sont consignées dans le tableau n° 2.

L'étude du comportement des animaux montre :

- aux doses sub-létales : un état d'excitation avec sauts convulsifs et mouvements stéréotypés.
- aux doses létales : des sauts convulsifs et des troubles respiratoires qui précèdent la mort par asphyxie.

TABLEAU N° 2  
TOXICITE AIGUE DE LA NOPOXAMINE-BASE CHEZ LE RAT WISTAR  
PAR VOIE INTRAPERITONEALE

Mortalité en fonction des doses, du temps et des sexes

SEXE	NOMBRE D' ANIMAUX PAR DOSE	DOSES mg/kg	MORTALITE EN FONCTION DU TEMPS						MORTALITE TOTALE EN 10 JOURS	
			12 h	24 h	48 h	3j	5j	10j	Numérique	p 100
M et F	20	30	0	0	0	0	0	0	0	0
		45	0	0	0	0	0	0	0	0
		60	6	0	0	0	0	0	6	30
		75	14	0	0	0	0	0	14	70
		90	15	0	0	0	0	0	15	75
		105	18	0	0	0	0	0	18	90
		120	20	0	0	0	0	0	20	100
		135	20	0	0	0	0	0	20	100
M	10	30	0	0	0	0	0	0	0	0
		45	0	0	0	0	0	0	0	0
		60	3	0	0	0	0	0	3	30
		75	6	0	0	0	0	0	6	60
		90	7	0	0	0	0	0	7	70
		105	9	0	0	0	0	0	9	90
		120	10	0	0	0	0	0	10	100
		135	10	0	0	0	0	0	10	100
F	10	30	0	0	0	0	0	0	0	0
		45	0	0	0	0	0	0	0	0
		60	3	0	0	0	0	0	3	30
		75	3	0	0	0	0	0	3	30
		90	3	0	0	0	0	0	3	30
		105	3	0	0	0	0	0	3	30
		120	10	0	0	0	0	0	10	100
		135	10	0	0	0	0	0	10	100



Détermination des DL<sup>50</sup> : elles sont précisées dans le tableau ci-dessous.

SEXE	DOSE 100 p 100 MORTELLE mg/kg	DOSE MINIMA MORTELLE mg/kg	DOSE MAXIMA TOLEREE mg/kg	DL <sup>50</sup> mg/kg	LIMITES DE CONFIANCE (p ≤ 0.05)
♂ et ♀	120	60	45	63	53 - 75
♂	120	60	45	64	53 - 77
♀	120	60	45	60	48 - 75

Commentaires : par cette voie d'introduction, la létalité est plus précoce (en 15 à 60 minutes selon les doses injectées).

Comme pour la voie orale, on ne constate pas de toxicité retardée. Les symptômes notés rendent compte de l'action générale exercée par la nopolamine sur le système nerveux central.

Contrairement à ce qui est observé par voie digestive, il n'y a pas de différence de toxicité en fonction des sexes.

V.C.)

CONCLUSIONS

L'administration en prise unique de nopoxamine-base au rat Wistar montre que la  $DL^{50}$  de cette substance déterminée selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon est chez cette espèce animale de :

- . 295 (202 - 431) mg/kg par voie digestive,
- . 63 ( 53 - 75) mg/kg par voie intrapéritonéale.

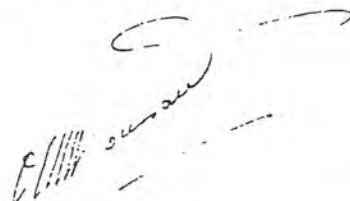
Le rapport des  $DL^{50} \frac{I.P.}{V.O.}$  montre que la nopoxamine-base traverse relativement bien la barrière digestive.

Par cette voie, il existe une différence nette de toxicité entre les mâles et les femelles qui supportent moins aisément l'intoxication aiguë ; cette différence n'est pas retrouvée par voie intrapéritonéale.

Les phénomènes d'intoxication relevés rendent compte de l'action exercée par la nopoxamine à forte dose sur le système nerveux central.

Il n'existe pas de manifestation de toxicité générale retardée.

Fait à TOURS, le 28 Novembre 1977



Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN  
Expert Toxicologue-Pharmacologue Agréé