

25
73
65-006

Archives internationales

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

FONDÉES EN 1894 PAR

E. GLEY, Paris et J. F. HEYMANS, Gent

PUBLIÉES PAR

C. HEYMANS, Gent, A. F. DE SCHAEPPDRYVER, Gent, et
G. R. DE VLEESCHHOUWER, Gent, éditeurs

et

U.-G. BIJLSMA, Utrecht.

J. H. BURN, Oxford.

R. HAZARD, Paris.

G. LILJESTRAND, Stockholm.

F. Di MATTEI, Roma.

H. MOLITOR, Rahway.

D. W. RICHARDS, Jr., New York.

E. RÖTHLIN, Basel.

AVEC LA COLLABORATION DE

B. E. Abreu, Galveston; M. Aiazzi Mancini, Firenze; H. H. Anderson, Hawaii; S. Anitchkov, Leningrad; E. J. Ariëns, Nijmegen; R. B. Arora, New Delhi; D. Atanackovic, Rijeka; D. M. Aviado, Philadelphia; E. Barany, Uppsala; Z. M. Bacq, Liège; E. Beccari, Torino; D. Bennati, Montevideo; W. M. Booker, Washington; B. C. Bose, Indore; J. J. Bouckaert, Gent; J. P. Bouckaert, Leuven; D. Bovet, Roma; E. M. Boyd, Kingston; F. Bremer, Bruxelles; F. Brücke, Wien; K. Bucher, Basel; H. Casier, Gent; C. Chagas, Rio de Janeiro; G. A. Charbon, Utrecht; K. K. Chen, Indianapolis; J. Cheymol, Paris; Ch. E. Corbett, Sao Paulo; H. H. Dale, London; M. J. Dallemagne, Liège; L. Dautrebande, Bruxelles; G. Dawes, Oxford; A. L. Delaunois, Gent; S. E. de Jongh, Leiden; J. M. Dille, Seattle; R. Domenjoz, Bonn; L. Donatelli, Napoli; N. K. Dutta, Bombay; O. Eichler, Heidelberg; G. A. Emerson, Galveston; A. M. Ernst, Utrecht; V. Erspamer, Parma; U. S. v. Euler, Stockholm; J. K. W. Ferguson, Toronto; H. Fredericq, Liège; Ed. Frommel, Genève; J. H. Gaarenstroom, Groningen; E. M. K. Geiling, Washington; E. Gellhorn, Minneapolis; P. Gengoux, Cureghem-Bruxelles; J. Giroux, Montpellier; P. Gley, Paris; T. Godfraind, Leuven; L. Goldberg, Stockholm; L. S. Goodman, Salt Lake City; T. Gordonoff, Bern; B. N. Halpern, Paris; H. Herken, Berlin; H. Hermann, Lyon; W. R. Hess, Zürich; H. C. Hodge, Rochester, N. Y.; J. P. Hoet, Leuven; P. Holtz, Frankfurt a. M.; B. A. Houssay, Buenos Aires; B. Issekutz, Budapest; J. Jacob, Paris; A. Jarisch, Innsbruck; G. Joachimoglu, Athènes; L. N. Katz, Chicago; H. Konzett, Innsbruck; A. Knoppers, Rahway, N. J.; P. Kubikowski, Warszawa; Th. Koppanyi, Washington; O. Krayer, Boston; W. Koskowsky, Alexandria; J. La Barre, Bruxelles; C. D. Leake, San Francisco; L. Lendle, Göttingen; A. Loubatières, Montpellier; G. Ludany, Budapest; P. Mascherpa, Pavia; A. S. Marrazzi, Pittsburgh; L. Massart, Gent; F. Mercier, Marseille; K. Mezey, Rahway, N. J.; K. O. Møller, København; G. Moruzzi, Pisa; F. Nashat, Baghdad; P. Niccolini, Firenze; G. Peeters, Gent; H. Raskova, Praha; J. J. Reuse, Bruxelles; R. K. Richards, North Chicago; A. P. Richardson, Atlanta; M. Rocha e Silva, Ribeirao-Prêto; J. Roskam, Liège; G. B. Roth, Washington; R. Ruysen, Gent; P. Rylant, Bruxelles; C. F. Schmidt, Philadelphia; J. A. Schneider, Wilmington, Del.; M. H. SeEVERS, Ann Arbor; J. A. Shannon, Bethesda; A. Simonart, Leuven; T. Sollmann, Cleveland; L. C. Soula, Paris; P. Stern, Sarajevo; F. G. Sulman, Jerusalem; M. L. Tainter, New York; C. H. Thienes, Los Angeles; E. Trabucchi, Milano; B. Uvnäs, Stockholm; F. G. Valdecasas, Barcelona; G. Valette, Paris; L. A. van der Woerd, Utrecht; H. B. van Dycke, New York; J. M. van Rossum, Nijmegen; Z. Votava, Praha; R. P. Walton, Charleston; S. C. Wang, New York; M. Wierzuchowski, Lodz; W. Wilbrandt, Bern; C. V. Winder, Detroit.

Publiées avec le concours de la Fondation Universitaire de Belgique et du Gouvernement Belge

VOLUME 153, NUMBER 2

Published monthly — February 1965

**ACTION D'UN TRAITEMENT À LA RÉSERPINE SUR
L'ULCÈRE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT**

PAR

B. DJAHANGUIRI, J. HAOT ET M. RICHELLE

(Arch. int. Pharmacodyn.)

EDITORIAL OFFICE

Albert Baertsoenkaai, 3,
GENT, Belgium

OFFICE INTERNATIONAL DE LIBRAIRIE

30, Avenue Marnix
BRUSSELS, Belgium

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

The ARCHIVES publish original papers in the field of experimental pharmacology. They are published every month, two monthly issues making up one volume of 500 pages. Subscription price per year (six volumes): 3.000,- Belg. Fr. (\$ 60). Price per volume: 500,- Belg. Fr. (\$ 10).

Manuscripts should be typewritten on one side of the paper, double spaced and preferably in duplicate, and may be presented in English, French, German, Italian or Russian. An English summary should be provided in all cases.

The *first page* should mention in capital letters, in the order: Name and Address of the Institution where the work was carried out, Title of the paper, Author's initial(s) of surname(s) and name(s), and a Running Title.

Papers should be concise and include the following *major headings*, typed in capitals: a brief introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Summary. Acknowledgments (if any), References. Minor headings should be arranged to indicate their relative importances.

References should be indicated in the text by consecutive numbers in parentheses thus (1, 2), the full reference being cited in a numbered list under References at the end of the text. If there are more than two authors, the name of the first only is given in the text, followed by the words et al. The full reference should contain the names of all the authors in capitals, followed by their initials, the title of the journal (preferably abbreviated according to the List of Scientific Periodicals edited by S. Karger, Basel and New York, 3rd edition, 1964), year, volume number (underlined) and first page. References to books should include title, publisher's name, place of publication, edition year and number of pages.

Footnotes to text or tables should be indicated by the following symbols: (1), (2), (3), (4), commencing anew on each page or table.

Tables and Figures should be kept to a minimum and constructed so as to be completely intelligible. The same information should not be reproduced in both tables and figures. All illustrations should be cited in the text; the places in the text to which they relate should also be indicated in the margin. Diagrams and graphs should be drawn with Indian ink on stout paper; photographs (black and white) should be submitted on glossy paper. The following standard symbols should be used on all line diagrams: ○ ● △ ▲ □ ◆ ⊖ ⊕ ▽ ▼. Illustrations for reproduction should be at least twice the final size required. They should be numbered and marked on the back with the author's name. Titles and legends for illustrations should be typewritten on separate sheets, but symbols and explanations may appear directly on the figures if space permits. Generic or chemical *names of drugs* should be used, the trade or registered name, with capital letter and trademark symbol ®, being indicated once in a footnote.

Fifty free *reprints* will be provided. Additional reprints may be purchased at reasonable cost upon returning the reprint order form which is supplied with the page proofs that are sent to the authors for correction. Excessive author's alterations of type or illustrations on proof may be charged to the author. Rejected manuscripts are returned; accepted manuscripts are not returned. Neither the editors, the editorial board, nor the publishers are responsible for any expressions of data or opinions, all of which are published on the sole responsibility of the author(s).

All manuscripts and correspondence, possibly mentioning the number given to the manuscript after acceptance, should be addressed to the *Editors, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, A. Baertsoenkaai, 3, Gent, Belgium.*

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE (PROF. M. J. DALLEMAGNE),
LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE (PROF. E. H. BETZ) ET
SERVICE DE PSYCHOLOGIE (PROF. J. PAULUS), UNIVERSITÉ DE LIÈGE, BELGIQUE

ACTION D'UN TRAITEMENT À LA RÉSERPINE SUR L'ULCÈRE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT

PAR

B. DJAHANGUIRI (1), J. HAOT ET M. RICHELLE

(Travail reçu le 10-3-1964).

La contrainte physique exerce chez le rat une action « stressante » pouvant entraîner, entre autres, la formation d'ulcères gastriques aigus (1-3). D'autre part, les effets ulcérogènes de la réserpine, administrée pendant plusieurs jours à des doses de 0,25 à 1 mg/kg par jour, ont été démontrés (4).

Dans la combinaison d'un traitement à la réserpine et d'un stress de contrainte, le médicament pourrait influencer la formation de lésions gastriques dans deux directions opposées : les favorisant par son action ulcérogène d'une part, empêchant leur apparition par son action tranquillisante, de l'autre. Ces deux actions ne se manifesteront pas nécessairement dès le début du traitement : on sait en effet que l'action de la réserpine sur le comportement n'apparaît généralement qu'après un délai de plusieurs jours (5) alors que l'effet ulcérogène semble plus précoce (4). On peut donc supposer que la fréquence des ulcères chez les animaux soumis à la contrainte et traités par la réserpine, variera suivant la durée du traitement préalable par ce produit et il nous a paru intéressant de chercher dans quel sens l'action de la réserpine influence cette fréquence.

MATERIEL ET METHODE

L'expérience a porté sur 925 rats blancs « non inbred », moitié mâles, moitié femelles, âgés de 4 à 7 mois au moment de l'expérience et pesant 180 à 300 g. Ils vivent dans l'animalerie en cage individuelle, d'un volume de 12.000 cm³ (30 × 20 × 20 cm). Une

(1) Boursier du Gouvernement belge — UNESCO.

nourriture sèche, complète, préparée commercialement et de l'eau leur sont données ad libitum.

La technique de contrainte est empruntée à BONFILS *et al.* (2). L'animal est confiné dans une cage exigüe de treillis rigide, d'un volume de 320 cm³ (16 × 4 × 5 cm), à peine supérieur à celui du corps. La durée de la contrainte est de 24 heures.

Les animaux ont été répartis en cinq groupes, placés dans les conditions suivantes :

1. *Contrainte simple, sans jeûne* (25 rats). Les animaux injectés de 5 ml de solution physiologique avant l'expérience, pour éviter la déshydratation, sont mis en cage de contrainte pendant 24 heures. Ils ont libre accès à la nourriture.

2. *Contrainte simple à jeun* (100 rats). Les rats sont injectés de 5 ml de solution physiologique et placés en cage de contrainte pendant 24 heures; ils n'ont aucune nourriture à leur disposition.

3. *Traitement réserpinique* (240 rats). Les animaux sont injectés quotidiennement de 1 mg/kg de réserpine par voie i.p. Ils sont placés dans les conditions habituelles de l'élevage. Ils ont été répartis en 6 lots de 40 rats chez lesquels la durée du traitement a varié de 1 à 6 jours.

4. *Traitement réserpinique avec jeûne* (278 rats). Les animaux injectés quotidiennement de 1 mg/kg de réserpine sont privés de nourriture pendant les 24 heures de traitement. Au début de cette période de jeûne, ils reçoivent en outre une injection i.p. de sérum physiologique. Ils sont répartis en 6 groupes chez lesquels la durée du traitement varie de 1 à 6 jours.

5. *Combinaison de réserpine et de contrainte* (280 rats). Les conditions sont identiques à celles du groupe précédent, mais les animaux sont placés dans la cage de contrainte pendant les 24 heures qui suivent la dernière administration de réserpine.

Dans tous nos groupes, les animaux sont sacrifiés au terme de l'expérience. L'estomac, ouvert le long de la grande courbure, est soigneusement lavé à l'eau et examiné macroscopiquement. On retient comme « ulcéreux » les estomacs présentant de nettes lésions nécrohémorragiques. Après cet examen, l'organe, étalé sur une planchette de liège, est fixé au liquide de Bouin. Des prélèvements sont effectués pour examens histologiques. Ces derniers, réalisés sur des coupes colorées à l'hématoxyline-éosine ont permis de contrôler l'existence de lésions ulcéreuses. Les cas douteux, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'examen histologique ne confirme pas l'observation macroscopique, sont écartés des statistiques. Ils représentent d'ailleurs un pourcentage très faible des cas examinés.

RESULTATS

Les pourcentages d'ulcères obtenus dans chaque groupe expérimental sont présentés au Tableau I. Nous avons testé statistiquement la signification des différences entre groupes selon la formule $Z = \frac{p_1 - p_2}{\sigma Dp}$ où p_1 et p_2 sont les deux proportions à comparer et σDp la déviation standard de leur différence (3). Le Tableau II fournit les valeurs de Z obtenues. Ont été reconnues comme significatives, les différences permettant de rejeter l'hypothèse nulle au seuil de $P = 0,05$.

1. Groupe soumis à la contrainte avec ou sans jeûne.

Dans nos conditions expérimentales, une contrainte physique de 24 heures détermine la formation de lésions ulcéreuses dans une

TABLEAU I

Pourcentage d'ulcères obtenus dans les différents groupes expérimentaux. Les chiffres placés entre parenthèses indiquent le nombre de rats dans chacun des lots étudiés.

Traitement	Durée					
	1 J.	2 J.	3 J.	4 J.	5 J.	6 J.
Contrainte simple sans jeûne — 24 h.	36 % (25)					
Contrainte simple à jeun — 24 h.	38 % (100)					
Résérpine sans jeûne	2 % (40)	12 % (40)	10 % (40)	12 % (40)	17 % (40)	25 % (40)
Résérpine avec jeûne — 24 h.	17 % (48)	52 % (50)	28 % (50)	24 % (50)	30 % (40)	38 % (40)
Résérpine + contrainte — 24 h. avec jeûne	66 % (50)	84 % (50)	48 % (50)	40 % (50)	45 % (40)	40 % (40)

TABLEAU II

Test de signification statistique des différences entre proportions d'ulcères obtenues dans les divers groupes.

Durée du Trait. Rés.	Différence testée entre :			
	A Contrainte 24 h. sans jeûne — Contrainte 24 h. avec jeûne	B Résérpine sans jeûne — Résérpine avec jeûne	C Contrainte 24 h. à jeun — Résérpine + contrainte	D Résérpine avec jeûne — Résérpine + contrainte
1 J.	0,20	2,38**	3,25**	4,96**
2 J.	—	4,00**	5,31**	3,42**
3 J.	—	2,25*	1,17	2,04*
4 J.	—	1,50	0,23	1,71*
5 J.	—	1,37	1,16	1,50
6 J.	—	1,30	0,33	0,20

Valeurs de Z: * = significatif à P = 0,05 (Z 1,64); ** = significatif à P = 0,01 (Z 2,33).

proportion assez élevée d'animaux. Le jeûne appliqué pendant la durée de la contrainte n'exerce aucune influence sur les résultats; en effet, nous n'avons pas observé de différence significative entre les lots de rats soumis à la contrainte simple (38 %) et ceux soumis à la contrainte et privés de nourriture (36 %) (TABLEAU II, colonne A). L'aspect des ulcères est d'ailleurs le même dans les deux séries. Il s'agit de plaques nécrohémorragiques en général superficielles et limitées, siégeant sur la partie glandulaire de l'estomac et intéressant le plus souvent la partie acidosécrétante de ce dernier; le rumen est toujours respecté (FIG. 1).

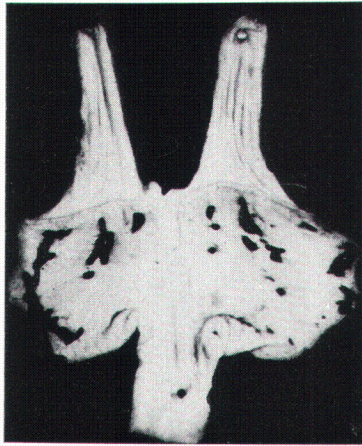


FIG. 1

Ulcères de contrainte : l'estomac est parsemé de multiples plaques noirâtres, irrégulières, situées au niveau de la zone acido-sécrétante.

A l'examen histologique, les premières altérations de la muqueuse se manifestent par une stase veineuse et capillaire qui semble toujours précéder les lésions nécrotiques. Ces dernières sont en général bien limitées; elles intéressent le plus souvent la partie superficielle de la muqueuse; parfois cependant, elles s'étendent davantage en surface et en profondeur, détruisent la muqueuse sur toute sa hauteur et empiètent sur la *muscularis mucosae* qu'elles ne dépassent cependant pratiquement jamais. En bordure du tissu nécrotique, les vaisseaux de la sous-muqueuse sont dilatés; un oedème et une infiltration inflammatoire sous-muqueuse se développent mais restent cependant toujours modérés (FIG. 2, A).

2. Groupes traités par la réserpine avec ou sans jeûne.

Un traitement réserpinique même prolongé n'entraîne qu'un pourcentage assez restreint d'ulcères chez les animaux maintenus dans les conditions normales de l'élevage.

La proportion des lésions est nettement plus élevée lorsque les animaux sont soumis au jeûne pendant les 24 dernières heures du traitement médicamenteux. Les différences entre les groupes soumis

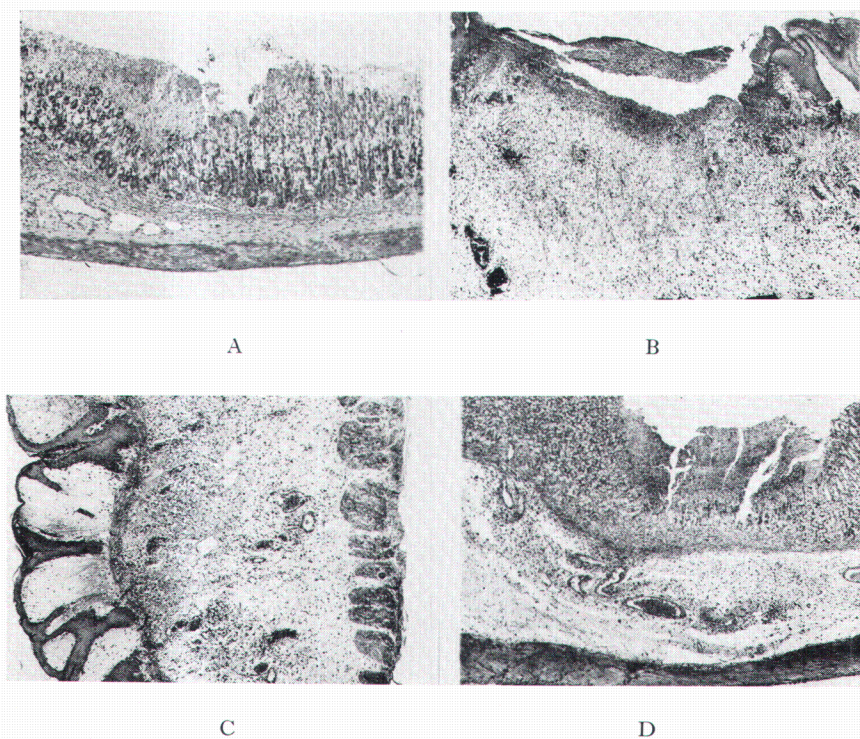


FIG. 2

- A. Aspect microscopique d'un ulcère de contrainte : nécrose hémorragique étendue intéressant la partie superficielle de la couche muqueuse. L'oedème et l'infiltration inflammatoire périlésionnelles sont peu marqués (Gross. 100 ×).
- B. Ulcère réserpinique localisé au rumen : nécrose étendue en surface et en profondeur. Important oedème de la sous-muqueuse qui est le siège d'une infiltration inflammatoire nettement accusée (Gross. 100 ×).
- C. Muqueuse du rumen en bordure de la lésion illustrée à la figure 3. On note un oedème considérable de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Cet oedème est parsemé de dépôts fibrineux et d'éléments inflammatoires (Gross. 100 ×).
- D. Ulcère réserpinique au niveau de la portion glandulaire de l'estomac : nécrose étendue en profondeur; oedème et stase vasculaire nettement accusée (Gross. 100 ×).

au jeûne et ceux placés dans les conditions normales de l'élevage ne sont cependant significatives au critère adoptés que pour des traitements de 1 à 3 jours. Elles s'atténuent progressivement pour des traitements de 4 à 6 jours (TABLEAU II, colonne B).

La réserpine associée au jeûne de 24 heures entraîne une proportion maximum d'ulcères pour un traitement de 2 jours (52 %); la proportion s'abaisse ensuite pour s'accroître à nouveau pour les traitements de 5 et 6 jours. Une augmentation parallèle pour les traitements de cette durée s'observe d'ailleurs dans les groupes qui n'ont pas été soumis au jeûne. L'aspect des lésions après un traitement réserpinique, avec ou sans jeûne, est sensiblement différent de celui que l'on observe chez les animaux soumis à la contrainte. Comme chez ces derniers, la localisation des ulcères peut s'effectuer sur la portion glandulaire de l'estomac; nous en avons cependant rencontré un certain nombre au niveau du rumen.

Il s'agit de plages de nécrose ischémique assez nettement limitées dont certaines s'étendent en profondeur détruisant la muqueuse, *la muscularis mucosae*, pénétrant dans la sous-muqueuse et entamant parfois le muscle. L'œdème sous-muqueux en bordure des lésions est nettement marqué et est accompagné par une infiltration inflammatoire assez importante. Certains des ulcères observés au niveau du rumen intéressent toute la hauteur de la paroi (FIG. 2, B, C, D).

3. Groupes soumis à la combinaison d'un traitement réserpinique et de la contrainte.

Les groupes d'animaux soumis à la contrainte après un traitement réserpinique de durée variable présentent une proportion différente d'ulcères selon le moment où le *stress* leur est imposé. Si la réserpine a été administrée pendant des délais assez courts, de l'ordre de 24 à 48 heures, le nombre d'ulcères est très élevé. Il diminue rapidement si le traitement est prolongé au-delà de 3 jours. Si nous comparons ces groupes aux groupes soumis à la seule contrainte, nous constatons que le nombre d'ulcères est largement supérieur pour des traitements de 1 et 2 jours. Il n'existe plus de différence significative à partir du 3^e jour. Une comparaison avec le groupe traité par réserpine avec jeûne de 24 heures indique une augmentation importante des lésions au cours des deux premiers jours. Cette différence s'atténue au cours des jours suivants tout en restant significative au critère adopté pour des traitements de 3 et 4 jours; elle est négligeable pour des traitements de 5 et 6 jours.

DISCUSSION ET RÉSUMÉ

Nous avons étudié sur des groupes de rats blancs l'effet ulcérigène de la réserpine et de la contrainte. Nous avons envisagé les deux facteurs séparément et en combinaison. Nos résultats confirment ceux d'autres chercheurs qui ont démontré l'action ulcérigène de la réserpine (4). Nous avons établi que cette action ulcérigène se marque de façon beaucoup plus nette lorsque le traitement réserpinique est associé au jeûne. On constate dans ce cas un effet maximum pour des traitements de 24-48 heures. Lorsque les dernières 24 heures du traitement coïncident avec un *stress* de contrainte, les proportions d'ulcères sont également plus élevées après des délais de 1 à 2 jours. Tout se passe donc comme si, au cours de traitements de courte durée, la réserpine, la contrainte et le jeûne cumulaient leurs effets.

Lorsque la contrainte est appliquée plus de trois jours après le début du traitement réserpinique, le nombre d'ulcères diminue. Cette diminution pourrait s'expliquer par l'action « tranquillisante » de la réserpine qui réduit vraisemblablement la sensibilité des animaux au *stress* et inhibe par conséquent la formation des ulcères provoqués par la contrainte. Un effet analogue a été démontré à propos d'un autre tranquillisant, le chlordiazépoxyde (6). On sait en outre que l'effet tranquillisant de la réserpine est tardif, et ne se manifeste généralement qu'à partir du 3^e jour (5); l'effet ulcérigène par contre est précoce puisque, dans nos expériences, nous observons déjà des lésions après un jour de traitement.

D'autres arguments viennent encore étayer cette interprétation. A partir du 4^e jour, la proportion d'ulcères observés au niveau du rumen devient plus importante; ce type de lésion ne s'observe que dans l'ulcère réserpinique. Nous avons, de plus, remarqué que chez les animaux ayant subi un traitement réserpinique de longue durée combiné à la contrainte, les ulcères sont entourés par un oedème et une réaction inflammatoire assez marquée; bien que cette image histologique ne soit pas caractéristique, elle se rencontre plus fréquemment dans le cas de lésions provoquées par la réserpine.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ROSSI, G., BONFILS, S., LIEFOOGHE, X. et LAMBLING, A. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 2124.
2. — BONFILS, S., LIEFOOGHE, X., ROSSI, G. et LAMBLING, A. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 1149.

3. — SENDERS, V. *Measurements and statistics*, Oxford Univ. Press, New York, 1958.
4. — LA BARRE, J. et DEMAREZ, F. F. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, 151, 1451.
5. — BRADY, J. V. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, 64, 632.
6. — HAOT, J., DJAHANGUIRI, B. et RICHELLE, M. *Arch. int. Pharmacol.*, 1964, 148, 557.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les ARCHIVES publient des travaux originaux de pharmacologie expérimentale. Elles paraissent tous les mois, deux numéros formant un volume de 500 pages. Le prix de l'abonnement est de 3.000,- F belges (\$ 60) par an (six volumes). Prix par volume : 500,- F belges (\$ 10).

Les *manuscripts* seront dactylographiés à double interligne, de préférence en deux exemplaires, et rédigés en langue anglaise, française, allemande, italienne ou russe. Un résumé en anglais précédera la Bibliographie.

La *première page* mentionnera en lettres capitales, dans l'ordre suivant : Nom et Adresse du Service où le travail a été réalisé, Titre du travail, Initiales des prénoms et Nom(s) du ou des auteurs, titre de page.

Le texte sera concis et comprendra les *parties* suivantes, indiquées en lettres capitales : une brève introduction, Matériel et Méthodes, Résultats, Discussion, Résumé, Bibliographie.

Les *citations bibliographiques* seront marquées dans le texte au moyen de chiffres placés entre parenthèses, l'indication bibliographique complète étant rapportée dans une liste numérotée à la fin du travail sous la rubrique Bibliographie. Chaque indication comprendra : le(s) nom(s) et les initiales du ou des auteurs, le nom du périodique (abrégé de préférence comme indiqué dans la List of Scientific Periodicals. S. Karger, Bâle et New York, 3^e éd., 1964), l'année, le volume (souligné), la première page de la publication. La citation d'un livre ou d'une thèse comprendra la titre, le nom et l'adresse de l'éditeur, l'année et le nombre de pages de la publication.

Les *notes* en bas des pages seront indiquées par les symboles suivants : (1), (2), (3), (4).

Le nombre de *Tableaux* et *Figures* sera limité au minimum indispensable. Les mêmes données ne seront pas publiées deux fois, une fois sous forme de tableaux, une fois sous forme de courbes. Toutes les illustrations seront mentionnées dans le texte et leur emplacement indiqué en marge du texte. Les diagrammes et graphiques seront tracés à l'encre de Chine, en employant les symboles suivants : ○ ● △ ▲ □ ◆ ⊖ ⊕ ▽ ▼. Les illustrations seront numérotées au verso. Les titres et légendes des illustrations seront dactylographiés séparément mais les symboles et explications peuvent figurer sur les illustrations.

Les *médicaments* seront cités par leur dénomination générique ou chimique, le nom de marque étant mentionné, suivi du symbole ®, dans une note en bas de la page.

Cinquante *tirés à part* sont offerts aux auteurs. Un plus grand nombre de tirés à part peut être commandé à la Rédaction lors du renvoi de la première épreuve d'imprimerie. Des modifications excessives d'épreuve peuvent être portées à charge de l'auteur. Les manuscrits refusés sont renvoyés, les manuscrits acceptés ne sont pas renvoyés. Les éditeurs, le Comité de Rédaction et les imprimeurs déclinent toute responsabilité quant au contenu des textes, qui sont publiés sur l'entière responsabilité du ou des auteurs.

Les manuscrits et toute correspondance, mentionnant éventuellement le numéro de référence donné au manuscrit accepté, doivent être adressés aux *Éditeurs, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 3, A. Baertsoenkaai, Gent, Belgique.

Archives Internationales de Pharmacodynamie
et de Thérapie, Volume 153, Number 2.

- R. ZEITOUN, Study of the action of some Egyptian plants and fruit juices on the CO₂ production of yeast, p. 249-255.
- C. VALLBONA, J. D. McCRADY AND H. E. HOFF, Neuropharmacological factors influencing the central regulation of the respiratory-heart rate response (RHR), p. 256-266.
- N. N. SHARE AND K. I. MELVILLE, Involvement of brain stem norepinephrine in picrotoxin and tyramine-induced central sympathetic stimulation, p. 267-282.
- W. G. NAYLER AND P. F. EMERY, Nicotine induced contractures in depolarised cardiac muscle, p. 283-289.
- M. TALAAT, Y. A. HABIB, S. ABD EL NABY, H. HAMDI, A. Y. MALEK, Z. A. IBRAHIM AND A. F. SAAD, Effect of oestradiol dipropionate on the glucose tolerance and insulin sensitivity curves in normal and ovariectomized female rabbits, p. 290-299.
- B. DJAHANGUIRI, J. HAOT ET M. RICHELLE, Action d'un traitement à la réserpine sur l'ulcère de contrainte chez le rat, p. 300-307.
- A. I. PODLESNAYA, On the presence of a substance with an antiacetylcholinesterase action in curare drugs, p. 308-311.
- G. M. CARMINATI, Rapporti fra attività coleretica e attività spasmolitica nel ratto, p. 312-322.
- S. TUGRUL, Action tératogène de l'acide glutamique, p. 323-333.
- F. SHIBAYAMA, H. SOKABE AND F. SAKAI, Determination of the dose-blood pressure-response curve, p. 334-338.
- P. DI MATTEI AND P. MELCHIORRI, Effects of organophosphorus esters on the ciliary movement and their use for the detection of traces of organophosphorus compounds, p. 339-345.
- A. K. HRENOFF, The effect of chloramphenicol on cytochrome C and cytochrome oxidase preparation *in vitro*, p. 346-358.
- J. SIVADJIAN, M. VAUTRIN AND H. MATGE, Studies on the cholinergic and anti-cholinergic effects by hygrophotographic technique. Hydropharmacology of Priamide, p. 359-366.
- P. K. DAS, P. S. SINHA, R. K. SRIVASTAVA AND A. K. SANYAL, Studies on ciliary movement. Part II — Effects of certain physical and chemical factors on ciliary movement in frog's oesophagus, p. 367-378.
- D. BARGETON, J. ROQUET, A. ROUQUES, A. CHASSAIN ET A. BIEDER, Action sur la glycémie du rat d'un dérivé du thiadiazole: le 1395 TH, p. 379-404.
- I. SETNIKAR AND M. J. MAGISTRETTI, Evaluation of graded responses to drugs, p. 405-423.
- J. A. VICK, H. P. CIUCHTA AND E. H. POLLEY, The effect of cobra venom on the respiratory mechanism of the dog, p. 424-429.
- A. O. RAMOS, L. RAMOS, A. C. ZANINI AND O. SLEMER, On the pharmacology of 1-hexyl-3,7-dimethylxanthine, p. 430-435.
- A. GEORGES, J. PAGE AND G. DUVERNAY, Biological activity of formyl derivatives of digitalis glycosides, p. 436-449.
- SOCIÉTÉ BELGE DE PHYSIOLOGIE ET DE PHARMACOLOGIE, p. 450.
- E. BALASSE ET V. CONARD, Action de l'ocytocine sur l'assimilation glucidique du chien normal, p. 451-456.
- Z. M. BACQ ET M. L. BEAUMARIAGE, Action radioprotectrice de la cystéamine et de la cystamine chez la souris en fonction du temps séparant l'injection du protecteur du début de l'irradiation par rayons X, p. 457-459.
- T. GODFRAIND, A. GODFRAIND-DE BECKER AND P. SPRUMONT, Contractile response to histamine and acetylcholine of mammalian smooth muscle in a K-free medium, p. 460-463.
- W. MALAISSE ET J. R. M. FRANCKSON, Application des radioisotopes à l'étude de la consommation de glucose par le diaphragme de rat normal. I. Relation entre la taille et l'activité métabolique des diaphragmes, p. 464-474.
- W. MALAISSE ET J. R. M. FRANCKSON, Application des radioisotopes à l'étude de la consommation de glucose par le diaphragme de rat normal. II. Influence des conditions d'incubation sur la vitesse d'utilisation glucidique, p. 475-484.
- W. MALAISSE ET J. R. M. FRANCKSON, Application des radioisotopes à l'étude de la consommation de glucose par le diaphragme de rat normal. III. Comparaison de certains effets métaboliques de l'insuline, p. 485-495.
- Author Index. p. 496-500.