

1 avril 1964

22

ARCHIVES INTERNATIONALES
DE
Pharmacodynamie et de Thérapie

M
64-004

FONDÉES PAR

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

PUBLIÉES PAR

C. HEYMANS, Gand, A. F. DE SCHAEPDRYVER, Gand, et
G. R. DE VLEESCHHOUWER, Gand, éditeurs

et

U.-G. BIJLSMA, Utrecht.
J. H. BURN, Oxford.
R. HAZARD, Paris.
G. LILJESTRAND, Stockholm.

P. Di MATTEI, Rome.
H. MOLITOR, Rahway.
D. W. RICHARDS, Jr., New York.
E. ROTHLIN, Bâle.

AVEC LA COLLABORATION DE

B. E. Abreu, Galveston; M. Aiazzi Mancini, Florence; H. H. Anderson, Hawaii; S. Anitchkov, Leningrad; E. J. Ariëns, Nijmegen; R. B. Arora, New Delhi; D. Atanackovic, Rijeka; E. Barany, Uppsala; Z. Bacq, Liège; E. Beccari, Turin; D. Bennati, Montevideo; W. M. Booker, Washington; B. C. Bose, Indore; J. J. Bouckaert, Gand; J. P. Bouckaert, Louvain; D. Bovet, Rome; E. M. Boyd, Kingston; F. Bremer, Bruxelles; F. Brücke, Vienne; K. Bucher, Bâle; H. Casier, Gand; C. Chagas, Rio de Janeiro; G. A. Charbon, Utrecht; K. K. Chen, Indianapolis; J. Cheymol, Paris; Ch. E. Corbett, Sao Paulo; H. H. Dale, Londres; M. J. Dallemagne, Liège; L. Dautrebande, Bruxelles; G. Dawes, Oxford; A. L. Delaunois, Gand; S. E. de Jongh, Leiden; J. M. Dille, Seattle; R. Domenjoz, Bonn; L. Donatelli, Naples; N. K. Dutta, Bombay; O. Eichler, Heidelberg; G. A. Emerson, Galveston; A. M. Ernst, Utrecht; V. Erspamer, Parme; 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, Léopoldville; L. Goldberg, Stockholm; L. S. Goodman, Salt Lake City; T. Gordonoff, Berne; B. N. Halpern, Paris; H. Herken, Berlin; H. Hermann, Lyon; W. R. Hess, Zurich; H. C. Hodge, Rochester, N.Y.; J. P. Hoet, Louvain; 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; P. Kubikowski, Varsovie; Th. Koppányi, Washington; O. Krayner, Boston; W. Koskowski, Alexandria; J. La Barre, Bruxelles; Chauncey D. Leake, San Francisco; L. Lendle, Göttingen; A. Loubatières, Montpellier; G. Ludany, Budapest; P. Mascherpa, Pavie; A. S. Marrazzi, Pittsburgh; L. Massart, Gand; F. Mercier, Marseille; K. Mezey, Rahway; K. O. Möller, Copenhagen; G. Moruzzi, Pise; F. Nashat, Baghdad; P. Niccolini, Florence; G. Peeters, Gand; H. Raskova, Prague; 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, Gand; P. Rylant, Bruxelles; C. F. Schmidt, Philadelphia; M. H. Seevers, Ann Arbor; J. A. Shannon, Bethesda; A. Simonart, Louvain; 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, Milan; 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, Prague; R. P. Walton, Charleston; S. C. Wang, New York; M. Wierzuchowski, Lodz; W. Wilbrandt, Berne; C. V. Winder, Detroit.

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

VOLUME 148, FASCICULE 3-4

ACTION PROTECTRICE DU CHLORDIAZEPOXIDE
SUR L'ULCERE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT

PAR

J. HAOT, B. DJAHANGUIRI ET M. RICHELLE

(Arch. int. Pharmacodyn.)

SECRÉTARIAT DE LA RÉDACTION

3, Albert Baertsoenkaai

GAND

OFFICE INTERNATIONAL DE LIBRAIRIE

30, Avenue Marnix

BRUXELLES

1964

Les « *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* » publient des travaux originaux de caractère expérimental en langue française, anglaise, allemande, espagnole, italienne ou néerlandaise.

Les *manuscripts* doivent être fournis dactylographiés sous forme *ne varietur*. Lorsqu'une communication préliminaire a été publiée, il en sera fait mention dans une note en bas de la première page du travail *in extenso*.

Chaque travail sera suivi d'un court *résumé* des conclusions. Les *citations bibliographiques* seront réunies à la fin du travail sous une rubrique « Bibliographie » et non placées en bas des pages. Chaque citation comprendra : nom et initiales de l'auteur, titre abrégé du périodique, année, volume (à souligner dans le manuscrit) et page.

Le nombre des *figures* et des *tableaux* doit être limité au minimum indispensable.

Ne pas publier deux fois les mêmes données, une fois sous forme de tableaux, une fois sous forme de courbes.

Cinquante *tirés à part*, avec couverture, sont offerts aux auteurs. Un plus grand nombre de tirés à part peut être commandé à la Rédaction lors de l'envoi du manuscrit ou des épreuves.

Les *manuscripts* doivent être adressés à: Mr le Prof. Dr. C. Heymans, Institut de Pharmacodynamie, 3, Albert Baertsoenkaai, Gand (Belgique).

Quatre fascicules des *Archives* forment un volume d'environ 600 pages. Prix du volume: 500.- francs belges, port compris.

On s'abonne par volume au Secrétariat de la Rédaction, 3, Albert Baertsoenkaai, Gand (Belgique) ou chez les libraires.

De „*Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*” publiceren oorspronkelijke en proefondervindelijke werken in het nederlands, engels, frans, duits, italiaans of spaans.

Manuskripten moeten getikt en volledig persklaar worden gezonden. Als een voorafgaande nota werd gepubliceerd, moet dit beneden de eerste bladzijde van het uitvoerig werk vermeld worden. Een korte *samenvatting* der konklusies moet de publikatie sluiten.

De *bibliografische* citaten moeten op slot van het werk onder een afzonderlijke rubriek en niet beneden de bladzijden vermeld worden. Elk bibliografisch citaat omvat: naam, beginletters van voornamen, afgekorte naam van het tijdschrift, jaargang, band (te onderstrepen in het manuskript) en bladzijde. Het aantal *figuren* en *tabellen* moet tot het volstrekt noodzakelijke beperkt worden. Dezelfde gegevens mogen niet eens in kurven en een tweede maal in tabellen medegedeeld worden.

De schrijvers hebben recht op 50 kosteloze *overdrukken*. Bijkomende overdrukken kunnen bij het opsturen van het manuskript of bij het terugsturen der drukproeven aan het Sekretariaat der Redaktie besteld worden.

De *manuskripten* kunnen worden toegezonden aan: Prof. Dr. C. Heymans, Farmakologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (België).

Vier boekdelen van het Tijdschrift vormen een band van ongeveer 600 bladzijden. Prijs per band: 500.- belgische franken, port inbegrepen.

Men abonneert zich per band bij het Sekretariaat der Redaktie, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (België) of bij de boekhandelaars.

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

ACTION PROTECTRICE DU CHLORDIAZEPOXIDE SUR L'ULCERE DE CONTRAINTE CHEZ LE RAT

PAR

J. HAOT, B. DJAHANGUIRI ET M. RICHELLE

(Travail reçu le 5-11-1963).

Diverses formes de « stress » provoquent chez le rat blanc des ulcères gastriques expérimentaux (1-4). Dans la mesure où un médicament intervenant au niveau du système nerveux central diminue la vulnérabilité de l'organisme à l'agression, on peut s'attendre à une réduction du nombre d'ulcères induits chez les animaux préalablement traités par ce produit. Afin de vérifier cette hypothèse nous avons étudié l'influence d'un tranquillisant, le chlordiazepoxide (1), sur la formation des ulcères de contrainte chez le rat blanc.

MÉTHODE

Nous avons utilisé une technique de contrainte physique, empruntée à BONFILS et collaborateurs (1, 2). Les animaux sont suspendus dans un corset de treillis métallique où ont été aménagés quatre orifices pour les pattes. 150 rats, moitié mâles, moitié femelles, ont été soumis à l'expérience. Ils pèsent de 200 à 300 g et sont âgés de 5 à 8 mois. Ils sont soumis au régime habituel de l'animalerie (nourriture sèche préparée commercialement) jusqu'au moment de l'expérience. Au moment de la mise en contrainte, ils reçoivent une injection de 5 ml de sérum physiologique.

Dans une première série d'expériences, nous avons appliqué la contrainte physique pendant des délais variés à différents groupes de 10 rats

(1) Le chlordiazepoxide (Librium^(R)) a été fourni gracieusement par la firme Roche.

pour déterminer la durée minimum du « stress » provoquant une proportion importante d'ulcères. Cet essai préliminaire était nécessaire pour nous permettre de déceler un éventuel effet protecteur du chlordiazepoxide. Cette substance est, en effet, rapidement métabolisée chez le rat (5). En prolongeant la contrainte au-delà de la durée d'action du produit, ou aurait pu masquer les effets du traitement médicamenteux.

La durée minimum efficace de contrainte étant déterminée, nous avons porté le groupe correspondant à 50 sujets. Ces animaux ont servi de contrôle à un autre groupe expérimental placés dans les mêmes conditions et traités par le chlordiazepoxide à la dose de 50 mg/kg en suspension dans 5 ml de liquide physiologique.

Les animaux sont sacrifiés dès la fin de la période de contrainte. L'estomac est prélevé, soigneusement lavé et examiné macroscopiquement. On note comme « ulcéreux » les estomacs présentant de nettes lésions nécrohémorragiques. Un examen histologique de contrôle est effectué après fixation de l'organe au liquide de Bouin. Les cas douteux, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'examen histologique ne confirme pas l'observation macroscopique, sont écartés des statistiques.

RÉSULTATS

Le Tableau I indique les proportions d'ulcères observés chez des animaux soumis à la contrainte pendant des temps variables : une contrainte d'une durée supérieure à 10 heures produit un pourcentage

TABLEAU I

Nombre d'ulcères obtenus en fonction de la durée de contrainte

Nombre de rats	Durée de contrainte	Traitement subi	Nombre d'ulcères
10	24 heures	5 ml sol. physiol.	8
10	16 heures	5 ml sol. physiol.	8
10	10 heures	5 ml sol. physiol.	9
10	6-7 heures	5 ml sol. physiol.	7
10	5-6 heures	5 ml sol. physiol.	6
10	2-3 heures	5 ml sol. physiol.	0

important de lésions nécrotiques de l'estomac. Cette proportion diminue légèrement pour une durée inférieure à 7 heures; pourtant après un « stress » assez court, de 5 à 6 heures, le nombre d'ulcères reste suffisamment élevé pour permettre d'apprécier une éventuelle action protectrice d'un traitement médicamenteux. Une contrainte de 2 à 3 heures ne provoque aucun ulcère.

Ainsi 5 à 6 heures d'application de la contrainte représentent la durée minimum et optimum pour le but poursuivi et nous avons limité notre étude des effets du chlordiazepoxide au groupe soumis au « stress » pendant ce délai. Nos résultats sont portés dans le Tableau II.

TABLEAU II

Fréquences des ulcères sur un groupe de contrôle et un groupe traité au chlordiazepoxide

Nombre de rats	Durée de contrainte	Traitement subi	Nombre d'ulcères	Pourcentage d'ulcères
50	5-6 heures	5 ml sol. physiol.	33	66
50	5-6 heures	50 mg/kg chlordiazepoxide	15	30

Il ressort de ce tableau que le chlordiazepoxide réduit de plus de moitié la proportion des ulcères provoqués par une contrainte physique. La différence entre le groupe contrôle et le groupe traité est statistiquement significative à $P = 0,001$ (1).

BIBLIOGRAPHIE

1. — ROSSI, G., BONFILS, S., LIEFOOGHE, G. et LAMBLING, A. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 2124.
2. — BONFILS, S., DUBRASQUET, M. et LAMBLING, A. *Thérapie*, 1960, 25, 1096.
3. — BRODIE, D. A. et HANSON, A. M. *Gastroenterology*, 1960, 38, 353.
4. — DESMAREZ, J. J. et DOMB, A. *J. Physiol. (Paris)*, 1960, 52, 253.
5. — SCHWARTZ, M. A. et KOECHLIN, B. A. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 171.

(1) Le test de signification a été calculé à l'aide de la formule
$$Z = \frac{P_1 - P_2}{\sigma DP}$$

P_1 et P_2 sont les proportions comparées et σDP est l'erreur standard de la différence (voir V. L. SENDERS, *Measurements and Statistics*, N.Y. 1958, CH 12).

The "Archives" publish original experimental papers in the field of pharmacology and therapy in English, French, German, Spanish, Italian or Dutch.

Manuscripts should be typewritten. *Preliminary papers* should be mentioned in a footnote of the first page of the *in extenso* paper. A *summary* of the conclusions should be given at the end of the text. *References* should be listed at the end of the article and not be mentioned in footnotes. They should include, in the order given: name and initials of author, journal, year, volume (to be underlined in the manuscript), initial page.

Illustrations and *tables* should be restricted to a minimum. The same data should not be duplicated in graphs and tables.

The author receives 50 *reprints*. A larger number may be ordered, while sending the manuscript or the proofs.

Manuscripts should be sent to: Prof. Dr. C. Heymans, Farmakologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Ghent (Belgium).

Four numbers of the Archives are issued per volume of about 600 pages.

The subscription price per volume is 500,- belgian francs, postage inclusive.

Subscriptions per volume should be sent to the Secretary of the Editorial Board, 3, Albert Baertsoenkaai, Ghent (Belgium) or to any bookseller.

Das „Archiv“ veröffentlicht Originalarbeiten experimenteller Art in deutscher, englischer, französischer, spanischer, italienischer oder niederländischer Sprache.

Die *Manuskripte* müssen mit der Maschine geschrieben sein und in endgültiger Form abgeliefert werden. Wenn eine vorläufige Mitteilung erschienen war, muss dies als Fussnote auf der ersten Seite der ausführlichen Arbeit angemerkt werden.

Am Schluss jeder Arbeit muss eine kurze *Zusammenfassung* der Resultate erscheinen. *Literaturzitate* werden am Ende der Arbeit unter der Rubrik „Schrifttum“ zusammengefasst und nicht als Fussnoten auf jeder Seite abgedruckt. Jedes Literaturzitat umfasst in der hier angegebenen Reihenfolge: Namen und Vornamen (in Anfangsbuchstaben) der Verfassers, abgekürzter Titel der Zeitschrift, Jahr des Erscheinens, Band (im Manuskript zu unterstreichen) und Seite.

Die Zahl der *Abbildungen* (Kurven) und der *Tabellen* muss auf das unerlässliche Mindestmass eingeschränkt werden.

Dieselben Befunde dürfen nicht zweimal, d.h. sowohl in Form von Tabellen, als auch in Form von Kurven, veröffentlicht werden.

Die Autoren erhalten fünfzig *Sonderdrucke mit Umschlag gratis*. Eine grössere Anzahl Sonderdrucke kann bei der Redaktion gelegentlich der Einsendung des Manuskriptes oder der Korrekturen angefordert werden.

Die Manuskripte sind zu senden an: Prof. Dr. C. Heymans, Farmakologisch Instituut, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgien).

Vier Hefte des Archives bilden einen Band von ungefähr 600 Druckseiten. Der Preis des Bandes beträgt, einschliesslich Versandspesen, 500 belg. Franken.

Bestellungen per Band werden beim Sekretariat der Redaktion, 3, Albert Baertsoenkaai, Gent (Belgien) oder bei Buchhändlern angenommen.

Archives Internationales de Pharmacodynamie
et de Thérapie, vol. 148, fasc. 3-4.

- O. HEIDENREICH, Y. KOOK, L. BAUMEISTER UND E. REUS, Stoffwechselwirkungen von synthetischem Angiotensin II, p. 309-319.
- W. SZIEGOLEIT UND W. FÖRSTER, Über Beziehungen zwischen der Hemmwirkung therapeutischer Geninkonzentrationen auf den aktiven Natriumtransport von Erythrozyten und dem positiv inotropen Effekt nach experimenteller Herzschädigung, p. 320-333.
- W. FÖRSTER, Über Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Cardenoliden und Bufadienoliden. — V. Über den Einfluß einer Verlängerung der Zuckerkette auf den positiv inotropen Effekt von 3,14-Dihydroxycardenoliden am isolierten Aurikel-Vorhofpräparat des Meerschweinchens, p. 334-343.
- J. A. BEVAN AND R. D. PRIOR, Effect of intercollicular section on the vasomotor drive, p. 344-351.
- W. B. GEIGER AND H. ALPERS, Properties of an acetylated derivative of trimethylamine oxide, p. 352-358.
- A. MARSOT, J.-P. BECK ET F. STUTINSKY, Conditionnement hormonal de la vésicule séminale du rat et effets excito-moteurs « in vitro » du tartrate d'ergotamine, p. 359-366.
- D. MULDER AND H. M. TERSTEEGE, The effect of dibenzheptopine citrate on the tone of the bronchial muscles (*Mit Zusammenfassung*), p. 367-381.
- F. HOFFMEISTER, Spontan-EEG und motorische Reflexe des Kaninchens unter dem Einfluss von zentralen Relaxantien und Narkotika (*With Summary*), p. 382-396.
- S. K. LAL AND S. K. SREEPATHI RAO, Some observations on the presence of acetylcholine in the Indian Jack Fruit. — *Artocarpus integrifolia*, Linn, p. 397-403.
- G. OTTAVIANO, E. STEINEGGER E R. BERNASCONI, Ricerche chimiche e farmacologiche su uno dei principi attivi della *Genista aetnensis*: la retamina (*Mit Zusammenfassung — With Summary*), p. 404-418.
- L. CSÖTÖRTÖK, I. FÖLDES AND E. BEREGI, 5-Hydroxy-DL-tryptophan induced renal changes in the rat, p. 419-428.
- K. BRAUN AND S. STERN, Pulmonary and systemic blood pressure response to chemoreceptor-stimulating drugs. A preliminary report, p. 429-435.
- T. R. PUT, Adrenocortical hormones and imipramine intoxication, p. 436-443.
- L. RAUSA, M. PALAZZOADRIANO E G. CANNIZZARO, Influenza della β -mercapto-etil-amina sulla velocità di ossidazione della serotonina (*With Summary*), p. 444-453.
- V. BONAVIDA, P. MONACO, V. SCARDI AND P. SCOTTO, Behavioural, electrophysiological and neurochemical changes after L-cycloserine, p. 454-458.
- J. M. R. DELGADO, Cerebral effects of decaborane on the monkey, p. 459-470.
- W. FÖRSTER UND K. PÁVEK, Über Struktur-Wirkungsbeziehungen und qualitative Wirkungsunterschiede zwischen *g*-Strophanthin, Convallatoxin, Helveticosid und Cymarin, p. 471-486.
- J. LECOMTE, A. CESSION-FOSSION, J. CL. LIBON ET Z. M. BACQ, Sur quelques effets pharmacodynamiques généraux de la cystamine chez le rat, p. 487-510.
- H. WITZGALL UND H. BOYENS, Die Bedeutung der Bindung an Albumin, Körperzellen und Bakterien für Pharmakodynamik und Wirkung von Arzneistoffen, p. 511-535.
- B. BHAGAT, The effects of a deficiency in thiamine and an excess of thyroid hormone on the analgesic action of morphine, p. 536-544.
- Z. BOHDANECKY, T. WEISS AND E. FIFKOVÁ, The effect of neocortical and hippocampal spreading depression on the slow wave EEG activity induced by atropine, p. 545-556.
- J. HAOT, B. DJAHANGUIRI ET M. RICHELLE, Action protectrice du chlordiazepoxide sur l'ulcère de contrainte chez le rat, p. 557-559.
- W. THEOBALD, O. BÜCH, H. A. KUNZ, C. MORPURGO, E. G. STENGER UND G. WILHELMI, Vergleichende pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil^(R), Pertofran^(R) und Insidon^(R) (*Avec Résumé — With Summary*), p. 560-596.
- A. L. DELAUNOIS, A new isolated lung apparatus, p. 597-606.
- Table des auteurs, p. 607-611.