

REVIEW ARTICLE

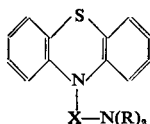
LES AMINES DERIVEES DE LA PHENOTHIAZINE

PAR PIERRE VIAUD

*Directeur des Recherches Pharmaceutiques,
Sté des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, à Vitry sur Seine (Seine) France*

INTRODUCTION

LES amines dérivées de la phénothiazine (en abrégé A D Ph) forment une famille chimique homogène dont les membres répondent à la formule générale suivante :



Dans cette formule, X représente une chaîne hydrocarbonée divalente et $-N(R)_2$ une amine aliphatique; de plus les noyaux benzéniques peuvent être substitués (par exemple par chlore, méthyle, méthoxy).

L'idée d'étudier ces amines comme agents chimiothérapeutiques prit naissance à peu près simultanément en France et aux Etats-Unis: Gilman¹ en décrit quelques-unes en 1944 tandis que Charpentier, ignorant ces recherches américaines par suite de l'isolement dû à la guerre, prépare un certain nombre de représentants de cette nouvelle famille chimique^{2,3,4,5}.

Ces corps n'avaient, en effet, jamais encore été décrits et il nous avait paru intéressant d'associer dans la même molécule la phénothiazine (dont les propriétés anthelminthiques sont bien connues) à une chaîne aminée (telle qu'il en existe par exemple dans la molécule des anti-malariques).

L'examen de leurs propriétés chimiothérapeutiques, aussi bien en France qu'aux U.S.A., montrait rapidement que les A D Ph étaient pratiquement dépourvues d'activité antimalarique, trypanocide ou anthelminthique et leur étude semble avoir été abandonnée par les premiers chercheurs américains (cependant les laboratoires Upjohn^{6,7} publièrent plus tard des travaux sur des A D Ph parmi lesquelles est décrite la pyrathiazine); au contraire elle était poursuivie en France dans d'autres directions et nous donnons ci-dessous un résumé du développement qui devait résulter de ces recherches.

En 1945, Halpern et Ducrot attirent les premiers l'attention sur ce groupe, en décrivant la grande activité antihistaminique du 3.015 RP (on trouvera tableau I les formules de tous les produits cités dans le texte), puis celle du 3.277 RP dont l'intérêt clinique est bientôt mis en évidence par Pasteur Vallery-Radot dans les indications générales de la médication antihistaminique. Peu après, Bovet et Fournel signalent les propriétés ganglioplégiques vagues du 2.987 RP (on trouvera tableau I les formules

de tous les produits cités dans le texte) et du 3.356 RP que Durel et Sigwald appliquent avec succès au traitement du parkinsonisme. La quaternisation de l'amine aliphatique du 3.277 RP conduit au 3.554 RP, dont Decourt et Ducrot reconnaissent l'activité antihistaminique et parasympholytique, en même temps que ses possibilités d'application thérapeutique.

Par la suite Laborit conçoit l'avantage que l'on peut retirer des propriétés centrales du 3.277 RP et du 2.987 RP qui se manifestent par une activité "potentialisatrice" vis-à-vis des anesthésiques généraux et, en collaboration avec Huguenard, il inaugure leur emploi comme adjuvants de l'anesthésie ("anesthésie potentialisée"). Depuis 1948 à la recherche d'une thérapeutique antichoc, Laborit remarque que ces nouveaux corps exercent des effets favorables au cours de l'intervention chirurgicale (action antichoc, stabilisation neurovégétative, effet antithermique, etc. . .) qu'il attribue à leurs propriétés centrales ou neurolytiques ("cocktail lytique"). Approfondissant systématiquement cette étude au laboratoire, Courvoisier, Ducrot, Fournel, Kolsky et Koetschet découvrent dans la même série chimique des corps mieux adaptés aux buts de Laborit et Huguenard, parmi lesquels le 4.560 RP est proposé pour l'usage clinique. Ce produit, dépourvu des propriétés antihistaminiques du 3.277 RP, se comporte comme un neurolytique végétatif et un inhibiteur psychophysiologique (ou un "narcobiotique," selon Decourt); son emploi clinique s'est élargi bien au-delà du domaine chirurgical envisagé initialement: en effet, grâce au 4.560 RP, Laborit et Huguenard perfectionnent leur technique de la "déconnexion neurovégétative" et de l' "hibernation artificielle" dont les applications chirurgicales se multiplient bientôt entre les mains de Ducuing, Gosset, Lazorthes, Sénèque *et col.*; puis ses applications débordent le cadre de la salle d'opération et s'étendent à de nombreuses indications médicales (insomnies, troubles de la gravité, neuro-toxicoses, dystonies neurovégétatives, dermatoses, etc. . .). En même temps Delay, Deniker et Deschamps mettent à profit les propriétés psycho-physiologiques du 4.560 RP dans le domaine de la psychiatrie en l'utilisant soit seul, soit associé aux hypnotiques classiques pour réaliser les cures de sommeil. Près de 500 publications parues en moins de 2 ans sur ce nouveau produit matérialisent l'intérêt qu'il a suscité dans le domaine expérimental ou dans le cadre de ses applications chirurgicales, médicales et psychiatriques.

La découverte des amines dérivées de la phénothiazine nous paraît une des "aventures" pharmacodynamiques et thérapeutiques les plus curieuses de ces dernières années à cause de la polyvalence de leurs propriétés et de la diversité étonnante de leurs applications. Les résultats de ces travaux sont le fruit de la collaboration d'une pléiade de chercheurs du Laboratoire et de la Clinique dont les efforts seraient sans doute restés infructueux sans cette large coopération qui les a groupés en un ensemble fécond.

L'exposé qui suit a pour objet d'analyser les caractères pharmacodynamiques de ces substances et de donner un bref aperçu de leurs applications thérapeutiques.

Les principaux représentants du groupe des A D Ph (Tableau I).

Plusieurs centaines d'A D Ph ont été étudiées dans les laboratoires de la Sté des Usines Chimiques Rhône-Poulenc. Ci-dessous la liste des plus importantes d'entre elles, avec les équivalences de noms génériques et de noms de marque, les références des publications principales à leur sujet et leurs caractères pharmacodynamiques essentiels (tableau II).

TOXICITE ET EFFETS GENERAUX

On trouvera dans les tableaux III et VI quelques valeurs de toxicité qui montrent qu'en général les DL50 des A D Ph sur la souris, sont de l'ordre de 40 à 80 mg./kg. i.v. et de 250 à 500 mg./kg. s.c. (on notera que l'ammonium quaternaire 3.554 RP est cependant nettement plus toxique par voie i.v.).

Les symptômes d'intoxication aiguë consistent en une phase de torpeur, suivie d'agitation, avec mort par arrêt respiratoire. La même symptomatologie a été décrite chez l'homme⁸. En cas d'intoxication, on pratique des lavages d'estomac et traite par phénobarbital, caféine, amphétamine, strychnine⁸ ou pentaméthylènetétrazol⁹.

La tolérance de l'animal à l'administration chronique est généralement satisfaisante: on n'observe pas d'altération importante des organes après un mois de traitement par le 2.987 RP¹⁰, le 4.560 RP¹¹ ou la pyrathiazine¹² avec des doses journalières qui, selon les cas, varient de 20 à 50 mg./kg. (s.c. ou p.o.). Ces observations ont été également étendues au 4.695 RP.

Bien que l'on ait signalé quelques cas d'agranulocytose au cours du traitement par le 2.987 RP^{13,14}, les A D Ph n'exercent guère d'action sur les éléments figurés du sang. En ce qui concerne sa composition, Courvoisier¹¹ indique de l'hyperglycémie après le 3.277 RP et le 4.560 RP. Le 3.277 RP et le 3.015 RP accroissent l'histaminémie ainsi que le font généralement les antihistaminiques¹⁵. Le 3.277 RP et le 4.560 RP¹¹ augmentent le temps de coagulation, mais cette action n'a pas de répercussion pratique en clinique.

Les A D Ph n'exercent aucun dommage sur la gravidité ou la fonction de reproduction ainsi que l'a vu par exemple Courvoisier¹⁶ dans le cas particulier du 4.560 RP. L'appareil rénal réagit en général par une augmentation de la diurèse^{11,17}. Cependant Forster¹⁸ mentionne une diminution de l'élimination d'urée après le 4.560 RP (tout en reconnaissant l'innocuité du produit sur le rein).

Narcobiose, action anti-enzymatique.

Decourt¹⁹ a récemment introduit en pharmacodynamie la notion nouvelle de narcobiose qu'il définit comme une diminution de l'activité cellulaire (activité fonctionnelle et mitosique); cet effet s'exerce sur toute l'échelle des êtres vivants et c'est le 4.560 RP qui serait, à l'heure actuelle, le narcobiotique le plus puissant²⁰. Ce phénomène s'apparente à la diminution de vitalité des cultures de tissus en survie par action du 3.277 RP²¹, à la diminution de la consommation d'oxygène sous l'effet du 2.987 RP ou du 4.560 RP *in vitro*^{11,22} et *in vivo*¹¹; cependant cet état de vie ralentie ne diminue pas la vitesse de cicatrisation²³.

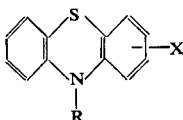
PIERRE VIAUD

TABLEAU I

FORMULES DES SUBSTANCES CITEES DANS LE TEXTE

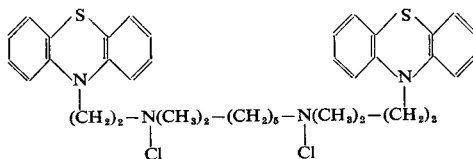
A. DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

— Formule générale



Produits	R	X*
Nos. 2.987 RP	$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	H
3.015 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	H
3.276 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	H
3.277 RP	$-CH_2CH(CH_3)-N(CH_3)_2$	H
3.300 RP	$-CH_2C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$	H
3.356 RP	$-CH_2CH(CH_3)-N(C_2H_5)_2$	H
3.550 RP	voir formule développée à la fin du tableau	
3.554 RP	$-CH_2CH(CH_3)-N^+(CH_3)_3$	H
3.559 RP	$-CH_2CH(CH_3)-N^+(CH_3)_2C_2H_5$	H
3.580 RP	$-(CH_2)_2-N^+(C_2H_5)_3$	H
4.182 RP	chlorothéophyllinate du no. 3.277 RP	
4.270 RP	$-(CH_2)_2-N$	H
4.460 RP	$-CH(CH_3)CH_2-N(CH_3)_2$	H
4.498 RP	$-CH_2CH(CH_3)-N^+(C_2H_5)_2CH_3$	H
4.560 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Cl (3)
4.616 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Br (3)
4.627 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	CH ₃ (3)
4.632 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	OCH ₃ (3)
4.670 RP	$-(CH_2)_2-N$	Cl (3)
4.686 RP	$-(CH_2)_2-N$	OCH ₃ (3)
4.691 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	OC ₂ H ₅ (3)
4.695 RP	$-(CH_2)_2-N$	H
4.909 RP	$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	Cl (3)
4.914 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Cl (1)
5.305 RP	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	Cl (2)
5.512 RP	$-(CH_2)_2-N$	H
5.516 RP	$-(CH_2)_2-N$	Cl (3)

No. 3.550 RP



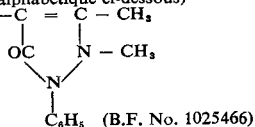
* le chiffre entre parenthèses indique la position du substituant sur le noyau (numérotation Beilstein.)

B. PRODUITS NON DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE

Nos. 2.339 RP voir Antergan (liste alphabétique ci-dessous)

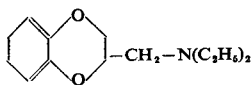
2.786 RP " Mépyramine (liste alphabétique ci-dessous)

5.141 RP $(C_2H_5O)_2-PONH-C=C-CH_3$



LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

C. PRODUITS F (FOURNEAU).
No. 883 F (Prosympal)



2.489 F. $(C_2H_5)_2N-(CH_2)_3-NH-$ $-SO_2-$ $-NH_2$

D. PRODUITS DIVERS CLASSES PAR ORDRE ALPHABETIQUE

Antergan $C_6H_5-CH_2-N(C_6H_5)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$

Antistine $C_6H_5-CH_2-N(C_6H_5)-CH_2-C \begin{matrix} \diagup NH-CH_2 \\ \diagdown N-CH_3 \end{matrix}$

C_6 (Pentaméthonium) $(CH_3)_3N^+-(CH_2)_5-N^+(CH_3)_3$

Caramiphène (Parpanit) $C_6H_5-\begin{matrix} C \\ | H_2C \\ | H_2C \end{matrix}-COO-CH_2CH_2-N(C_2H_5)_2$

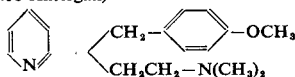
D.F.P. (Disopropyl phosphorofluoridate) $[(i)C_3H_7O]_2-POF$

Dibénamine $(C_6H_5CH_2)_2N-CH_2-CH_2-Cl$

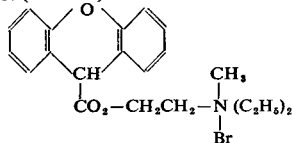
Diphényhydramine (Benadryl) $(C_6H_5)_2CHO-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$

Irgapyrine Solution de pyramidon dans la phénylbutazone

Mépyramine (Néo-Antergan)



Méthantheline bromure (Banthine)

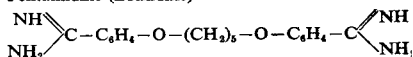


D. (continué)

Parathion NO_2- $-OPS(OC_2H_5)_2$

Pentaméthonium voir C_6

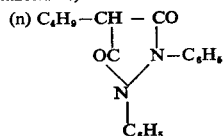
Pentamidine (Lomidine)



Péthidine $C_6H_5-C-CO_2C_2H_5$

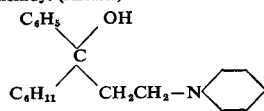


Phénylbutazone (Butazolidine)

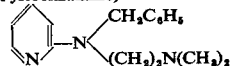


Pyriathiazine (Pyrrolazote) voir no. 4.270 RP

Trihexyphénidyl (Artane)



Tripélénamine (Pyrribenzamine)



Decourt²⁰ rattache la narcobiose à une action inhibitrice sur une déhydrogénase. Cet effet ne serait d'ailleurs qu'un cas particulier, car les A D Ph manifestent une activité anti-enzymatique assez générale qui a été étudiée tout spécialement sur les cholinestérases sanguines^{24,25,26}. Morand et Gay²⁶ soulignent que cette inhibition se manifeste à des doses qui ne peuvent guère être atteintes dans les humeurs *in vivo* avec des doses thérapeutiques normales; néanmoins Todrick²⁷ remarque que, dans le cas du 2.987 RP, l'inhibition est 760 fois plus élevée au niveau du cerveau qu'au niveau des muqueuses. On a décrit l'action inhibitrice du 3.277 RP sur la pepsine et la trypsine²⁸ et sur l'aminooxydase²⁹ ou celle du 3.277 RP, du 2.987 RP et du 4.560 RP sur la hyaluronidase³⁰. Cependant le 4.560 RP n'aurait pas d'action sur la fermentation alcoolique du glucose²⁰.

Les effets narcobiotiques ou anti-enzymatiques pourraient être à l'origine de l'action conservatrice qu'exercent les A D Ph (3.277 RP, 3.300 RP en particulier) sur les tissus et sur le sang^{28,31,32}. On a d'ailleurs préconisé l'emploi de ces corps pour stabiliser les sangs destinés aux perfusions^{31,33}.

TABLEAU II
PRINCIPAUX REPRESENTANTS DU GROUPE DES A D PH

No.	Noms génériques F = Français I = international	Noms de marques	Références des travaux principaux	Caractères pharmacodynamiques essentiels
2.987 RP	Diéthazine (F)	Diparcol (Spécia), Latibon (Bayer), Antipar (Farmitalia), Casantin (Cassella), Thiantan (Dehydag)	10, 41	P arasympatholytique (+ + +) nicotinylique central (+ + +), antiparkinsonien (+ + + +), psychoplogique (+), analeptique (+), antihistaminique (0)
3.015 RP 3.277 RP	Fénéthazine (F) Prométhazine (F)	Anergan (Sumitomo) Phénergan (Spécia), Aiosil (Bayer), Lergigan (Recip), Fargan (Farmitalia), Thiergan (Asta)	90, 91, 146 90, 91, 146	antihistaminique (+ + + +), p. sympatholytique (+ + + +), antiémétique (+ + +), antiparkinsonien (+ + +), antichoc (+), psychoplogique (+ +)
3.356 RP	Isothazine (F) Profénamine (I)	Parsidol (Spécia), Dibutil (Bayer), Lysivane (May and Baker), Parsidol (Warner)	24, 54	nicotinylique central (+ + + +), antiparkinsonien (+ + + +), p. sympatholytique (+ + +), antihistaminique (0)
3.554 RP	Thiazinamium (F)	Mullergan (Spécia), Padisal (Bayer)	36, 94, 146	antihistaminique (+ + + + +), p. sympatholytique (+ + + + +), anti-adréraline (+)
IV-VBR-86 4.270 RP 4.560 RP 2.601-A.S.K.F.	Pyrazhiazine (U.S.A.) Clorpromazine (F)	Pyrolazote (Upjohn) Largactil (Spécia), Megaphen (Bayer) Thorazine (SKF) Hibernol (Leo)	6, 7, 12 11, 144	anti-adréraline (+ + + +), p. sympatholytique (+ + +) nicotinylique central (+ + + +), antiémétique (+ + + + +), antithermique (+ + + + +), antichoc (+ + + +), psychoplogique (+ + + +), antihistaminique (0) antiémétique (+ + +)
4.182 RP	Sel. prométhazine-chlorothéophylline	Avomine (May and Baker)	141	

On observera les différences et les analogies selon la constitution des produits

LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

Circulation, élimination, dosages biochimiques.

On peut doser les A D Ph dans les humeurs, les urines ou les fécès grâce à une réaction colorée avec l'acide sulfurique³⁴. Des essais de Dubost et Pascal³⁴ sur le 4.560 RP montrent que, chez le lapin, le taux sanguin atteint son maximum en quelques heures et tombe en 24 heures au 1/4 de cette valeur maximum (forte dégradation dans l'organisme). Les diverses méthodes de dosage appliquées au 3.277 RP, au 3.015 RP et au 2.987 RP sont rappelées par Dubost et Pascal³⁴.

SYSTEME NERVEUX SENSITIF

Le pouvoir anesthésique local des A D Ph a été étudié par les méthodes de Régnier, de Moukhtar et de Meidinger. Il a été décrit au début par Halpern³⁵. Cette activité anesthésique est très élevée et de longue durée, surtout pour le 4.560 RP¹¹; elle reste encore supérieure à celle de la procaine pour le 3.300 RP ou le 3.277 RP³⁵. Elle est indépendante de l'activité antihistaminique, puisque le 4.560 RP, le 3.300 RP et le 3.276 RP sont fortement anesthésiques sans être antihistaminiques. La quaternisation du 3.277 RP en 3.554 RP diminue son pouvoir anesthésique local³⁶.

Le 4.560 RP (à la dose de 20 mg./kg. s.c. sur le lapin) décuple l'action anesthésique de la procaine instillée dans l'oeil¹¹.

Mayoux *et col.*³⁷ préconisent le 3.277 RP en O.R.L.; Terrier³⁸ utilise le 4.560 RP comme anesthésique local soit seul, soit associé à la procaine ou à la xylocaïne; il en signale la bonne tolérance locale et il obtient des effets très prolongés (interventions dans la région anale).

SYSTEME NEUROVEGETATIF

Bovet et Bovet-Nitti dans leur ouvrage "Médicaments du système nerveux végétatif"³⁹ partagent leur étude en 3 groupes correspondant aux "trois chefs de file que représentent dans l'organisme l'adrénaline, l'acétylcholine et l'histamine." Conformément à cette conception classique, nous examinerons d'abord les effets propres des A D Ph sur le système neurovégétatif et les organes effecteurs, puis leurs effets anti-adrénaline, et anti-acétylcholine, réservant l'étude de leurs effets antihistaminiques à un paragraphe spécial.

Effets propres des A D Ph sur le système neurovégétatif et les organes effecteurs.

Ces effets se traduisent par une diminution générale de l'activité neurovégétative *in vitro* et *in vivo* et par une diminution du tonus des fibres lisses.

In vitro, les A D Ph abaissent le tonus de l'intestin isolé à des concentrations de 1 à 10 mg./l. (voir tableau IV). Leurs effets sur le coeur ou l'oreillette isolée sont faibles ou nuls (2.987 RP⁴⁰, 3.356 RP⁴⁰, 4.560 RP¹¹). Le 4.560 RP produit une légère vasodilatation de l'oreille isolée du lapin¹¹.

In vivo, les A D Ph causent généralement une hypotension faible et fugace sans modification notable de l'électrocardiogramme; elles n'ont que peu d'effet sur l'activité cardiaque (2.987 RP et 3.277 RP⁴¹, 3.356 RP²⁴,

TABLEAU III

Produit	Doses 50 pour cent léthales exprimées en mg./kg.*											
	Souris			Rat			Cobaye			Lapin		
	i.v.	i.p.	p.o.	i.v.	s.c.	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.	i.v.	s.c.	
2.339 RP	40 ⁸⁸				175 ⁸⁸			300 ⁹²	110 ⁸⁸			
2.786 RP	30 ⁸⁰	103			150 ⁸⁸				70 ⁸⁸			
2.987 RP	50† ¹⁰		450 ¹⁰		450 ¹⁰					25 ¹⁰	150-200 ¹⁰	
3.015 RP	65 ⁴⁴				250 ⁸⁹							
3.015 RP	60†	155	375		250 ⁸⁹							
3.276 RP	50†				290							
3.277 RP	50 ^{84,44}	195	125 ¹¹		225 ⁸⁹		700 ⁸⁸			15 ¹¹		
3.300 RP	100†				750-900							
3.356 RP	50 ⁴⁴		650 ⁸⁴		450 ⁸⁴					15 ⁸⁴	200-250 ⁸⁴	
3.550 RP	70 ⁴⁴				450							
3.554 RP	5 ⁸⁶		375 ⁸⁸		250 ⁸⁶							
4.270 RP	37 ¹⁸				1340 ¹⁸					36 ¹⁸		
4.460 RP	60-70 ⁹				225-275							
4.560 RP	50 ¹¹		75		350†							
4.607 RP	80-85†								100			
4.607 RP	50†								500†			
4.632 RP	50†									15 ¹¹		
4.670 RP	84†											
4.698 RP	50†		230†									
4.909 RP	80†		280-290†							10†		

* Les chiffres de ce tableau lorsqu'ils sont donnés sans référence proviennent de travaux non publiés des Laboratoires de Recherches Pharmaceutiques de la Société Rhône-Poulenc.
 † Si l'on se reporte à la publication mentionnée par la référence¹⁰ dans laquelle est indiquée la DL50 i.v. du Diparcol sur la souris, on lit: 0,005 g./kg.; c'est une erreur typographique; la DL50 est bien 50 mg./kg. i.v.
 ‡ Ces DL50 sont obtenues sur des animaux nourris avec un régime "équilibré Sorolabo."

4.560 RP¹¹). Cependant le 4.695 RP s'est montré très hypotenseur chez le chien, le lapin et le rat. On observe le plus souvent une tachycardie transitoire, aussi bien au laboratoire^{36,41} qu'en clinique (4.560 RP¹⁷), mais on a aussi mentionné de la bradycardie après le 4.560 RP^{11,42}.

Le tropisme neurovégétatif des A D Ph se traduit encore par la mydriase (3.554 RP³⁶, 3.277 RP⁴³), la sécheresse de la bouche⁴⁴, l'action antisudorale du 3.277 RP⁴⁵, la modification des chronaxies neurovégétatives⁴⁶. Certaines A D Ph ont un effet analeptique (2.987 RP⁴¹, 3.356 RP²⁴, 4.560 RP¹¹).

Effets anti-adrénaline.

L'antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline a été étudié *in vitro* sur l'utérus isolé de lapine et la vésicule séminale du cobaye (voir tableau IV).

In vivo, l'effet anti-adrénaline a été mis en évidence par la diminution de la toxicité de l'adrénaline chez le lapin ou le cobaye: le 3.277 RP agit aussi bien préventivement^{47,48} que curativement⁴⁹; chez la souris on fait passer la DL80 de l'hormone de 0,6 à 15 mg./kg. i.v. par administration préalable de 1 mg./kg. i.v. de 4.560 RP¹¹: le 4.560 RP se révèle 20 fois plus actif que le 3.277 RP et 10 fois plus actif que la dibénamine¹¹. (Comparaison avec les effets protecteurs du pentaméthonium⁵⁰ et de la dihydroergotamine⁵¹). Cette action antitoxique des A D Ph est due à la suppression de l'oedème pulmonaire aigu provoqué par l'adrénaline⁴⁹.

Les A D Ph agissent de manière variable sur l'hypertension adrénalinique. Aux faibles doses (1 à 10 mg./kg. i.v.), les 2.987 RP, 3.277 RP⁵², 3.356 RP²⁴, le pyrathiazine¹², le 3.554 RP³⁶ ne modifient pratiquement pas l'hypertension provoquée par l'administration de 2 à 5 µg./kg. i.v. d'adrénaline, bien qu'ils diminuent la bradycardie réflexe. Aux plus fortes doses (supérieures à 15 mg./kg. i.v.), ils diminuent plus ou moins fortement les effets hypertenseurs de l'hormone^{53,54}. Le 4.560 RP, déjà à très faible dose (1 mg./kg. i.v.), non seulement supprime complètement l'hypertension, mais provoque également l'inversion des effets de l'adrénaline¹¹. Cependant, s'il inhibe également l'effet hypertenseur de la noradrénaline, il n'en provoque pas l'inversion¹¹. De même que le 2.786 RP, le 3.277 RP s'oppose à l'effet compensateur de l'hypertension par l'adrénaline en perfusion⁵⁵. Chez l'homme⁵⁶, 50 mg. i.v. de 4.560 RP suppriment l'hypertension et la bradycardie réflexe dues à 1/40 de mg. i.v. d'adrénaline.

Le 4.560 RP rend inefficace, à la dose de 10 à 15 mg./kg. s.c. (chien), l'excitation faradique du bout périphérique du splanchnique gauche et l'excitation du bulbe par l'alcool dilué⁵⁷.

Le 3.554 RP et le 4.560 RP inhibent la vasoconstriction vasculaire adrénalinique^{11,36}.

Contrairement au 883 F et à l'ergotamine, le 4.560 RP ne s'oppose pas à l'hyperglycémie adrénalinique¹¹, mais le 3.277 RP la réduit⁵⁸.

Effets anti-acétylcholine.

Ces effets se manifestent *in vitro* (voir tableau IV) et *in vivo*. L'antagonisme des A D Ph vis-à-vis de la bradycardie et de l'hypotension acétylcholiniques a été souvent décrit: on diminue ou annule les effets

dûs à quelques $\mu\text{g./kg. i.v.}$ d'acétylcholine par des doses de 5 à 10 mg./kg. i.v. des diverses A D Ph^{11,24,54}.

Le sécrétion gastrique provoquée chez le chien par le repas fictif est inhibée par 10 mg./kg. s.c. de 3.554 RP. Celle qui apparaît chez le rat au cours du test de Shay est diminuée par 150 mg./kg. s.c. de 2.987 RP⁵⁹ ou 20 mg./kg. s.c. de 4.560 RP¹¹. A l'aide de cette technique, Marotta et Bovet⁶⁰ classent les produits dans l'ordre suivant par rang d'activité décroissante: 3.356 RP, 2.987 RP, 3.277 RP, 3.015 RP, 3.580 RP; il n'existe pas de parallélisme entre l'effet antisécrétoire et le pouvoir antihistaminique. Meidinger et Kolsky⁶¹ relèvent l'inefficacité de quelques A D Ph (3.277 RP, 3.554 RP, 4.498 RP) et de la méthanthéline contre l'ulcère gastrique du rat par l'atophan; au contraire, ces auteurs attribuent une certaine activité au 3.559 RP.

Effets ganglioplégiques et abolition des réflexes neurovégétatifs.

La pharmacodynamie et l'utilisation thérapeutique des ganglioplégiques (en particulier celles des A D Ph) ont fait l'objet d'une partie des conférences du Congrès de 1953 de la Sté Française de Thérapeutique⁶². L'action ganglioplégique parasympathique des A D Ph a été mise en évidence par Bovet¹⁰ pour le 2.987 RP et par Fournel²⁴ pour le 3.356 RP par la suppression des effets cardio-inhibiteurs dûs à l'excitation du bout périphérique du vague. Elle s'est trouvée confirmée par les auteurs qui ont employé le même test et elle a été décélée également sur le 3.277 RP, le 3.015 RP, le 3.554 RP, le 4.560 RP^{11,52,53,54,63}. Cependant Decourt⁶⁴ ne trouve pas de propriété ganglioplégique au 4.560 RP en le soumettant au test de la sécrétion salivaire par excitation de la corde du tympan.

La suppression des effets excito-ganglionnaires dûs à de faibles doses de nicotine sur l'animal normal a révélé un effet ganglioplégique parasympathique avec les corps suivants: 3.277 RP, 3.356 RP, 2.987 RP, 3.554 RP, 4.560 RP^{24,52,54,65,66}. B. et P. Chauchard⁶⁷ opposent le 4.560 RP (ganglioplégique parasympathique) au tétraéthylammonium (ganglioplégique orthosympathique).

Comme certaines A D Ph sont douées d'une activité anti-adréraline, leur éventuel effet ganglioplégique orthosympathique ne peut pas être mis en évidence par les tests classiques^{53,64}. Cependant Morrison⁵³ considère que l'inhibition par le 2.987 RP de la composante nicotinique de l'acétylcholine chez le chien atropiné et aux vagues sectionnés est l'indice d'un effet ganglioplégique sympathique. Jacob⁴⁰ annule par le 3.356 RP, le 2.987 RP et le 3.277 RP l'excitation des synapses sympathiques intracardiaques par l'acétylcholine qui, sur le coeur isolé atropiné, augmente l'amplitude de la contraction.

Pocidal⁵⁷ supprime l'hypertension nicotinique chez le chien atropiné et aux vagues sectionnés.

Enfin la suppression de l'adréralino-sécrétion surrénalienne par des doses suffisantes de 4.560 RP¹¹ a été interprétée comme un effet ganglioplégique sympathique par des auteurs qui, selon la conception classique, assimilent la surrénale à un ganglion sympathique. Brunaud *et col.*⁶⁸ voient dans ce phénomène une manifestation de l'activité anti-adréraline

et narcobiotique du produit: aux faibles doses il n'empêche pas l'adrénalino-sécrétion qui est masquée par le pouvoir anti-adrénaline, mais aux fortes doses, il supprime la sécrétion par son activité narcobiotique au niveau de la surrénale. Tout récemment l'activité ganglioplégique sympathique du 4.560 RP a été mise en évidence sans ambiguïté par Wirth^{68a} par le technique du ganglion cervical perfusé.

Si l'on admet que la fibrillation est due à une excitation des synapses sympathiques intracardiaques, l'activité antifibrillante des A D Ph relèverait de leur effet ganglioplégique sympathique: or le 3.356 RP a un effet antifibrillant qui atteint les 3/4 de celui de la quinidine⁴⁴ et Jacob⁴⁰ montre que le 2.987 RP, le 3.356 RP et le 3.277 RP s'opposent à la fibrillation par le 2.489 F chez le chien. De façon analogue, les effets fibrillants de l'adrénaline sont inhibés par le 2.987 RP⁶⁹; et le 4.560 RP est antagoniste de l'action fibrillante de l'aconitine ou de l'acide adénosine-phosphorique¹¹.

L'abolition des réflexes neurovégétatifs, principalement des réflexes hypertenseurs, a été décrite fréquemment pour le 4.560 RP, le 2.987 RP, le 3.554 RP ou le 3.356 RP: abolition du réflexe orthostatique, du réflexe hypertenseur à l'occlusion des carotides ou des réflexes vasomoteurs liés à l'injection intracarotidienne de nicotine, sans que cependant le réflexe respiratoire soit modifié^{53,57,70}, abolition du réflexe hypotenseur oculocardiaque¹⁰ et suppression de la bradycardie réflexe adrénalinique. L'hypertension réflexe résultant de l'excitation du bout central du vague est annulée par le 4.560 RP à la dose de 10 à 15 mg./kg. s.c. ou 1 mg./kg. i.v.⁵⁷. Dundee⁷¹ souligne l'absence des réflexes hypertenseurs après le 4.560 RP (baisse de tension notable après des hémorragies mêmes minimes, suppression de la vasoconstriction réflexe au froid et du frisson). Stenger⁷² décrit la suppression chez le chien par le 4.560 RP du syndrome intestinal consécutif à l'irritation du labyrinthe, que Zipf⁷³ assimile à une abolition du réflexe de Betzold-Jarisch.

D'après Chauchard et Chauchard⁷⁴, Decourt *et col.*^{68,70}, Cathala⁷⁵ et Tardieu⁷⁶, la suspension des réflexes serait d'origine centrale; Cathala⁷⁵ a mis ce mécanisme en évidence par injection intra-cisternale de 4.560 RP au chien: les réflexes sont supprimés, alors que la réponse périphérique de l'animal à l'administration d'adrénaline par voie i.v. reste sensiblement normale.

Emploi des A D Ph comme antidotes des poisons anticholinestérasiques.

Certains insecticides dérivés du phosphore (parathion, DFP) ont une toxicité élevée due à leur activité anti-cholinestérasique⁷⁷ et à leurs propriétés cholinergiques³⁹. Heymans⁷⁸ et Sallé⁷⁹ décrivent l'antagonisme du caramiphène et du 2.987 RP vis-à-vis de ces toxiques. Fournel, Célice et Hillion⁸⁰ obtiennent des résultats expérimentaux plus marqués avec le 3.356 RP seul ou associé à l'atropine.

ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANTICHOC

D'après Bovet³⁹, l'histamine, bien que présente en faibles quantités dans l'organisme normal, ne peut guère être considérée comme un

médiateur physiologique. Cependant elle atteint des taux très élevés au cours des pathogénies allergiques ou inflammatoires et c'est à son intervention que leur genèse a souvent été rattachée, d'autant plus que les phénomènes observés présentent de multiples analogies avec les symptômes de l'intoxication histaminique: manifestations cardiovasculaires (hypotension, vasodilatation, fuite plasmatique, hémococoncentration et augmentation de la perméabilité capillaire), manifestations excito-sécrétoires (gastrique, salivaire), contraction de la musculature lisse (bronches, utérus, intestin).

Cependant l'histamine est loin d'être seule en cause dans le déroulement des réactions de choc ou d'inflammation, car le système neurovégétatif joue aussi un rôle qu'ont mis en évidence Leriche, Reilly, Selye, Chauchard⁸¹, Danielopolu⁸² ou Decourt⁸³. Ce dualisme éventuel d'origine (histamine et système neurovégétatif) permet d'ailleurs de comprendre pourquoi les phénomènes à composante neurovégétative prédominante (syndrome de Reilly, entre autres) ne répondent pas aux antihistaminiques spécifiques, alors qu'ils sont inhibés par des substances à effet neurovégétatif (4.560 RP); au contraire les réactions à participation neurovégétative moindre (choc anaphylactique, par exemple) sont inhibées par des antihistaminiques spécifiques, dénués de propriétés neurovégétatives marquées (tel que le 2.786 RP).

Effets antihistaminiques proprement dits.

Bovet et Bovet-Nitti³⁹ classent les antihistaminiques en 10 familles chimiques dont l'une est précisément constituée par les A D Ph. Les méthodes d'étude des antihistaminiques sont maintenant bien connues. C'est donc brièvement que nous rappellerons que l'on utilise généralement, pour des tests en série, la méthode de l'intestin isolé, la méthode de Schaumann (antagonisme du produit vis-à-vis de l'effet d'aérosols d'histamine chez le cobaye) et la méthode de Bovet-Staub (évaluation de la protection conférée par des doses déterminées de produit vis-à-vis de l'intoxication histaminique).

Une partie des résultats obtenus figure dans le tableau V.

Le corps le plus actif est le 3.277 RP, suivi par le 3.554 RP, le 3.015 RP, puis le 2.786 RP. On notera la faible activité du 4.460 RP (isomère du 3.277 RP) auquel on avait cru pouvoir identifier le lergigan; en réalité ce dernier est identique au 3.277 RP^{83,84,85} et tous les résultats attribués au lergigan^{66,86,87,88} doivent être appliqués au 3.277 RP lui-même. Le 4.560 RP, le 2.987 RP, le 3.356 RP, le 3.300 RP sont peu actifs comme antihistaminiques. Au sujet des rapports entre la constitution et l'activité on pourra se reporter aux références^{7,17,39,89}.

Les animaux qui, grâce à la protection conférée par le 3.277 RP, survivent aux effets immédiats de l'intoxication histaminique meurent cependant en 24 à 48 heures en présentant des ulcères et des perforations gastriques, sans doute parce que certains effets consécutifs à l'injection de l'histamine ne sont pas annulés par l'antihistaminique^{90,91}.

D'autres techniques, moins adaptées que les précédentes aux essais en série, permettent cependant de mettre en relief les effets des A D Ph

TABLEAU IV
ACTION PROPRE ET ANTAGONISME *in vitro* DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA PHÉNOTHIAZINE
VIS-A-VIS DE L'ACÉTYLCHOLINE, DU CHLORURE DE BARYUM ET DE L'ADRENALINE
(Doses exprimées en milligrammes par litre)

Produits	Intestin isolé						Utérus isolé		
	Antagonisme vis-à-vis de l'acétylcholine		Antagonisme vis-à-vis du chlorure de baryum		Action propre		Antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline		
	Cobaye	Lapin	Cobaye	Lapin	Cobaye	Lapine	Cobaye	Lapine	
2.339 RP...	5 ⁹²	10 ⁸⁸	15 ⁹²	10 ⁸⁶	action excitante 0,5 ^{92,93}	10 ⁸³	antagonisme ⁸³ pas d'antagonisme ⁸³	Lapine	
2.786 RP... (Mepyramine)	30 ⁸⁶	10 ⁸⁶	10 ⁸⁶	10 ⁸⁶		action excitante ⁸³			
2.987 RP... (Dithazine)	0,27 ⁴⁴	3 ⁸⁴				Pas d'action à 3 ⁸⁸			
3.015 RP... (Fenethazine)	0,05 ⁴⁴	0,5 à 1 ⁸⁶	10 ⁸⁶	5 ⁸⁶ 1 ⁸⁴	peu actif ^{89,91}	Pas d'action à 3 ⁸⁸			
3.277 RP... (Prométhazine)	2 ⁸⁶	3 ⁸⁴			peu actif ^{89,91}				
3.356 RP... (Isothiazine)	0,03 ⁴⁴	1 à 2	50 ⁸⁶	100 200 ⁸⁶					
3.550 RP... (Thiazinamium)	0,25 ⁸⁶	0,05 ⁸⁶		5 ¹¹					
3.554 RP... (Thiazinamium)		10 ¹¹							
4.560 RP... (Clorpromazine)	0,002 ⁸⁶	0,005 ⁸⁸						1 ¹¹	
Atropine									

Les chiffres donnés sans références proviennent de travaux non publiés des Laboratoires de Recherches Pharmaceutiques de la Sté Rhône-Poulenc.

* Sur l'intestin isolé de la souris, le 2.987 RP manifeste une action anti-acétylcholinique (diminution de 50 pour cent du spasme) à la concentration de 0,1 mg./l. A la concentration de 25 mg./l, il inhibe de 50 pour cent le spasme du chlorure de baryum.

antihistaminiques: de même que l'antergan⁹² et la mépyramine⁹³, elles s'opposent à l'hypotension systémique provoquée par l'administration de faibles doses d'histamine^{12,90,91,94} et à l'hypertension pulmonaire post-histaminique du lapin^{90,95}.

Le 3.277 RP supprime l'effet vasodilatateur de l'histamine sur la patte perfusée du chien (technique de Binet), sans annuler cependant l'effet d'autres vasodilatateurs⁹⁶. Le 3.277 RP et le 3.015 RP s'opposent, comme le 2.786 RP, au bronchospasme du cobaye (technique de Konzett)^{90,91,92,93}; le 3.277 RP, le 3.550 RP, le 3.554 RP inhibent le bronchospasme et le spasme vésical du chien (technique de Decourt-Bonvallet⁹⁴).

La perméabilité capillaire est fortement accrue par l'histamine et Halpern⁹⁷ considère comme une propriété dominante des antihistaminiques l'effet antagoniste qu'ils exercent sur cet élément biologique: le 3.277 RP ou le 3.554 RP s'opposent ainsi à ces effets de l'histamine en diminuant la perméabilité capillaire⁹⁸.

L'apparition de la papule histaminique est supprimée par le 3.277 RP, de la même façon que par le 2.786 RP ou par l'antistine⁹⁹.

Effets sur les réactions allergiques.

Le choc anaphylactique du cobaye a souvent été mis à profit pour illustrer les propriétés anti-allergiques des A D Ph^{12,90}: résultats dans le tableau V. Le 3.277 RP ou le 3.015 RP éteignent tous les symptômes du choc, y compris l'éosinophilie pulmonaire⁹⁰. De même que pour l'antergan ou l'antistine⁹⁹, le 3.277 RP n'entrave ni la formation de l'anticorps, ni sa réaction avec l'antigène¹⁰⁰.

L'expérience de Schultz-Dale, "choc anaphylactique *in vitro*," a été appliquée avec succès au 3.277 RP⁹⁰ et à la pyrathiazine¹².

Le 3.277 RP ou le 3.015 RP inhibent la réaction de Prausnitz-Küstner¹⁰¹, la réaction tuberculinique du cobaye¹⁰² (bien que Wissmer¹⁰³ signale que, en clinique, le 3.015 RP ne modifie pas la réaction à la tuberculine), le phénomène de Schwartzman¹⁰⁴, le phénomène d'Arthus¹⁰⁵.

Effets sur la perméabilité.

Le rôle joué par l'accroissement de la perméabilité capillaire au cours de l'intoxication histaminique et du choc allergique a conduit à étudier particulièrement cet élément biologique et à expliquer par son retour à la normale les effets favorables obtenus avec les antihistaminiques ou les A D Ph douées ou non d'activité antihistaminique.

Halpern avait déjà mis sur le compte d'une diminution de la perméabilité capillaire la suppression par le 3.277 RP de l'oedème pulmonaire post-adréralinique⁴⁹. Il assigne le même mécanisme à la suppression par le 3.277 RP de l'oedème pulmonaire dû au phosgène et à la chloropicrine⁴⁷, que l'on pourrait rapprocher de l'inhibition de l'oedème pulmonaire consécutif à l'injection intracisternale de substances coagulantes¹⁰⁶. Même mécanisme dans le cas de la suppression par le 3.277 RP de l'albuminurie orthostatique du lapin¹⁰⁷.

L'inhibition du gonflement de fragments de tissus dans l'eau en présence

de 0,1 pour mille de 3,277 RP, 3.300 RP, 2,339 RP, 2.786 RP a été signalée par Halpern³¹; Courvoisier *et col.*¹⁶ rangent les corps étudiés sur ce test dans l'ordre d'activité décroissante suivant : 4.560 RP, 3.277 RP, 4.670 RP, 4.909 RP, 4.695 RP, 2.786 RP. Le 3.277 RP s'oppose à la diffusion du 1.162 F du plasma vers les tissus et les hématies¹⁰⁸, phénomène relié lui aussi à une diminution de la perméabilité.

Effets sur les réactions non allergiques.

Indépendamment de toute sensibilisation préalable, certaines substances peuvent déclencher spécifiquement, chez des espèces animales déterminées, des réactions dont les symptômes s'apparentent à ceux du choc anaphylactique (hypotension, hémococoncentration, oedème, augmentation de la perméabilité capillaire).

Le rat réagit à l'injection de dextrane (i.p. ou i.v.) par un œdème local du museau, des pattes et des organes génitaux; si l'injection est faite par voie hypodermique dans une des régions citées ci-dessus, l'oedème se développe d'abord au point d'injection^{109,110}. *In vitro*, la peau du rat libérerait de l'histamine au contact du dextrane, et l'effet de cette décharge est inhibée par un antihistaminique pur, le 2.786 RP¹¹¹. Cependant *in vivo*, ce produit ne supprime pas chez le rat les effets du dextrane; au contraire, une protection complète est obtenue par le 3.277 RP¹⁰⁹ et mieux encore par le 4.560 RP ou les corps voisins^{11,16}, ainsi qu'on le voit dans le tableau VI. La cortisone, l'irgapyrine, le 5.141 RP sont inactifs à dose unique sur ce syndrome. Chez le rat surrénalectomisé, le choc au dextrane (i.p. ou i.v.) devient mortel; dans ce cas, des doses liminaires de 4.560 RP ne suppriment pas l'oedème, mais diminuent la mortalité; si on traite l'animal simultanément par le 4.560 RP et l'adrénaline, on parvient à supprimer également l'oedème¹⁶.

Le rat réagit à l'injection d'ovalbumine à peu près de la même façon qu'au dextrane¹¹²; cette réaction est inhibée chez le rat normal ou surrénalectomisé par le 3.277 RP, le 3.300 RP^{109,113} et le 4.560 RP¹¹.

Le 3.277 RP prévient l'hypotension histaminoïde du chien consécutive à l'administration de tubocurarine¹¹⁴, de pentamidine¹¹⁵, de polyvinylpyrrolidone¹¹⁶. Le 4.560 RP inhibe le choc peptonique du chien et du porc¹¹⁷.

Effets sur les réactions inflammatoires.

La réaction inflammatoire de Spagnol (irritation de la peau du rat au xylo, avec mise en évidence de l'inflammation locale par injection de bleu-trypan) permet de déceler l'activité anti-inflammatoire du 4.560 RP et du 3.277 RP¹¹.

L'irritation sous-adventitielle de l'aorte peut être inhibée par le 4.560 RP et par le 3.554 RP¹¹⁸.

Pellerat¹¹⁹ rapporte 50 à 60 pour cent de protection vis-à-vis des brûlures chez le rat ou le cobaye par le 3.277 RP; mais, sur les gelures, Meidinger¹²⁰ constate les effets protecteurs médiocres des 3.277 RP, 3.554 RP, 4.909 RP et 4.560 RP.

Le granulome de Selye obtenu chez le rat en 15 jours par une injection

TABLEAU V
ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE*

	Test de Schaumann		Test de Bovet-Straub				Chien	Intestin isolé du cobaye	Test de Descourt-Bonvallet	Choc anaphylactique du cobaye
	Dose min. active mg./kg. s.c.	Durée d'action d'une dose de 1 mg./kg. s.c.	Cobaye		Lapin					
			Dose protectrice mg./kg. s.c.	Nombre de doses mortelles neutralisées	Dose protectrice mg./kg. s.c.	Nombre de doses mortelles neutralisées				
2.339 RP (Antergan)	1 ⁹²	2 à 3 h ⁹²	10	40 ⁹² 65 ⁹²	10	20-25 ⁹¹	10	100 ⁹³		0,5-1 ⁹⁰
2.786 RP (Mépyramine)	0,1 ⁹³	3 à 4 h ⁹³	20	100-200 ⁹³ 80-100 ⁹³	10	30 ⁹³	10	150-400 ^{93,99}	220 ⁹⁴	1 0,5-1 ⁹⁰
2.987 RP (Diéthazine)	10 ⁹⁵		20	300 ⁹⁹						
3.015 RP (Fénéthazine)	1 ⁹¹	2 à 3 h ⁹⁵	10	400 ⁹¹ 400-500 ⁹⁰ 700 ⁹⁹	10	100-125 ⁹¹ 175 ⁹⁰	10	100 ^{90,91}		2 ⁹⁰
3.276 RP (Prométhazine)	1 ⁹¹ 0,5 ⁹⁰	7 à 10 h ^{98,90,91}	20	1500-1600 ⁹¹ 1200-1500 ⁹⁰ 1200 ⁹⁸	20	400-450 ⁹¹ 400 ⁹⁰	20	70 ⁹⁰ 100 ^{90,91,99}	100 ⁹⁴	0,1-0,25 ⁹⁰
3.300 RP (Isothiazine)	inactif ^{95,90} 10 ⁹⁴		20	10-25 ⁹⁴ 20-40 ⁹⁴				50 ⁹⁰	inactif	
3.550 RP (Thiazinanium)	0,5 ⁹⁴ 0,1 ⁹⁴	6 h 6 à 7 h ⁹⁴	20	700 ⁹⁴ 900-1000 ⁹⁴	20	200 ⁹⁴	20	100 ⁹⁴ 200 ⁹⁴	100 ⁹⁴ 250 ⁹⁴	0,025
4.270 RP (Pyrazhazine)		8 h ¹²	1	30 ¹²				200 ¹²		2,5 ¹²
4.460 RP (Clorpromazine)	2,5-5 ³ 20 ¹¹		20	100 ³ 10 ¹¹	20			30 ³		
4.909 RP	inactif		20	0						

* Les chiffres non accompagnés de référence bibliographique correspondent à des résultats non publiés des Laboratoires de Recherches Pharmaceutiques de la Société Rhône-Poulenc.
† Durée de protection pour une dose de 2 mg./kg. i.p. de 4.270 RP.

interscapulaire de 20 ml. d'air, puis de 1 ml. d'huile de croton (diluée à 1 pour cent. dans l'huile d'olive) peut être inhibé par la cortisone¹²¹. Courvoisier¹⁶ confirme ce résultat et reconnaît l'inefficacité du 2.786 RP, du 3.554 RP et du 3.356 RP, mais trouve actifs le 4.560 RP, le 4.909 RP, le 4.632 RP et le 3.277 RP.

L'arthrite expérimentale de Coutru sur le rat, obtenue en injectant 0,25 ml. de suspension aqueuse de kaolin dans l'articulation tibio-tarsienne, est inhibée par Ducommun¹²² au moyen de la cortisone ou d'une association de 4.560 RP ou de 3.277 RP avec l'irgapyrine. Ducommun¹²³ observe des effets analogues chez le rat normal et chez le rat surrénalectomisé ou hypophysectomisé. Courvoisier¹⁶ obtient des effets égaux à ceux de la cortisone en associant les 4.695 RP, 4.670 RP ou 4.560 RP avec le 5.141 RP ou la phénylbutazone. On a fréquemment admis que les propriétés anti-rhumatismales pouvaient être reliées à la diminution de la perméabilité de la synoviale; c'est pourquoi Courvoisier¹⁶ a étudié sur la synoviale du lapin *in vivo* (technique de Seifter) toute une série de corps apparentés au 4.560 RP; sur ce test le 3.277 RP, le 4.560 RP, le 4.909 RP, le 4.670 RP, le 4.695 RP, de même que la cortisone, l'irgapyrine, le 5.141 RP sont sans effet; mais en associant le 4.695 RP avec l'irgapyrine ou avec le 5.141 RP, on obtient des diminutions sensibles de la perméabilité.

L'inflammation qui se développe chez le lapin ou le cobaye autour d'un foyer infectieux cutané causé par l'inoculation intradermique de *Salmonella typhimurium* est inhibée par le 3.277 RP et il en résulte une dissémination des germes qui entraîne la mort des animaux par septicémie (Halpern¹²⁴). Ducrot¹²⁵ confirme cette observation, mais il constate qu'elle n'a aucun caractère de généralité et que les infections cutanées par staphylocoque, *B. pyocyanique*, streptocoque ou entérocoque restent localisées, malgré des administrations répétées de 3.277 RP. Même observation de Friedmann¹²⁶ avec *Monilia albicans*.

Effets sur les chocs traumatiques ou hémorragiques.

Vis-à-vis du choc traumatique de Noble et Collip du rat, le 3.277 RP, et mieux encore le 4.560 RP, exercent un effet protecteur marqué¹¹. Fournel¹²⁷ étend ces essais à des corps voisins du 4.560 RP, parmi lesquels le meilleur est le 4.695 RP (voir tableau VI).

Les effets du choc hémorragique de Wiggers chez le chien sont inhibés d'après Jaulmes, Laborit et Bénitte¹²⁸ par le 4.560 RP associé à la réfrigération ou d'après Fournel¹²⁹ par le 4.560 RP qui, employé seul (sans réfrigération externe), supprime tous les symptômes du choc (hypotension irréductible, hémococoncentration, anurie, diarrhée sanglante). Ces effets protecteurs rappellent ceux que l'on avait déjà obtenus avec la dibénamine¹³⁰.

Des expériences de Bénitte^{17,23} sur le choc traumatique du chien (par écrasement de masses musculaires suivant la technique d'Hermann) démontrent l'effet antichoc appréciable du 4.560 RP.

Forster¹⁸ signale la suppression en clinique de l'éosinophilie qui accompagne le choc opératoire.

TABEAU VI
ACTION COMPAREE DES AMINES DERIVEES DE LA PHENOTHIAZINE, DE L'ANTERGAN ET DU NEO-ANTERGAN

Test A: Toxicité.—DL50 (Kärber) chez la souris i.v., exprimée en mg./kg.
 Test B: Potentialisation des anesthésiques généraux chez la souris.—Dose de produit: 20 mg./kg. s.c.—Durées de narcose exprimées en minutes. (a) Narcose à l'hexobarbital. (b) Narcose à l'éthér.
 Test C: Potentialisation de la morphine chez la souris.—Pour cent d'analgésie en 3 heures après 5 mg./kg. s.c. de morphine + 10 mg./kg. s.c. du produit étudié.
 Test D: Action hypothermante chez la souris.—Dose de produit en mg./kg. s.c. provoquant une hypothermie d'au moins 5°C.
 Test E: Oedème au dextrose chez le rat normal.—Dose de produit en mg./kg. s.c. assurant une protection de 90 à 100 per cent.
 Test F: Choc au dextrose chez le rat sur-électrotonisé.—Pour cent de protection obtenu après injection de 10 mg./kg. s.c. de produit.
 Test G: Action antémétique vis-à-vis de l'apomorphine chez le chien.—Pour cent de protection obtenu après injection de 2 mg./kg. s.c. de produit.
 Test H: Phénomène de Glaubach chez le rat.—Pour cent de mortalité obtenu après injection de 20 mg./kg. s.c. de produit.
 Test I: Action adréno-lytique chez le chien chloralosé.—Dose d'adrénaline: 0,005 à 0,010 mg./kg. i.v.—Dose de produit: 1 mg./kg. i.v.—pour cent de réduction de la hauteur du clocher de l'adrénaline. (+) = réduction; (—) = inversion.
 Test J: Choc Noble-Collip chez le rat.—(a) Doses de produit en mg./kg. s.c. (b) pour cent. de protection.
 Test K: Réflexe conditionnel chez le rat.—Durée de montée en secondes, 2 heures après l'injection de 10 mg./kg. s.c.

TESTS

	A	B		C	D	E	F	G	H	I	J		K
		Pot. anesthésiques									Antichoc		
	Toxicité	a	b	Pot. Analgésiques	Hypo-thermie	Oedème	Choc*	Anti-émétique	Glaubach	Adréno-lytique	a	b	Réflexe
Témoins	—	10	2	0	0	—	0	0	80-100 ³²	0	—	0	2
2.339 RP	40 ³²	10	3	4	—	—	40	—	100 ^{32a}	—	—	—	2
2.786 RP Mépyramine	30 ³²	10	2	5	—	100	0	—	100 ^{32a}	—	—	—	2
2.987 RP Diéthazine	50-65 ^{50,14}	25	40	6	—	—	0	—	40 ^{32a}	—	—	—	—
3.015 RP Fenéthazine	60	30	10	4	—	—	0	—	—	—	—	—	—
3.276 RP	50	65	25	60	sup à 50	50	40	35	100	+10	2,5	0	—
3.277 RP Prométhazine	50 ^{14,44}	45	20	45	50	100 ⁶⁹	0	0	25 ^{32a}	+40	2,5	35	18
3.300 RP	100	25	10	8	—	—	20	—	60 ^{32a}	—	—	—	5
3.356 RP Isothazine	50-70 ^{14,44}	25	10	0	—	inactif à 10	0	—	60 ^{32a}	—	—	—	—
3.554 RP Thiazinanium	5 ⁵⁴	10	5	0	—	—	0	—	0 ^{32a}	—	—	—	2
4.270 RP Thiazinanium	37 ¹²	10	5	3	—	—	0	45	—	—	2,5	0	2
4.460 RP Pyrrathazine	60-70 ⁸	10	5	—	—	10-20 ¹¹	80	90-100 ¹¹	—	—	—	—	—
4.560 RP Clorpromazine	50 ¹¹	135 ¹¹	5	80-100 ¹¹	21 ¹¹	—	—	—	0 ^{32a}	—	2,5 ¹¹	85 ¹¹	28
	80-85												
4.616 RP	80	100	30	80-100	—	—	0	—	—	—	—	—	26
4.627 RP	50	140	35	80-100	25	25	20	100	—	+100	1	70	24
4.632 RP	50	135	35	90	25	sup. à 50	0	100	—	—	—	—	25
4.670 RP	85	135	35	80-100	5	10	0	100	—	—	0,5-1	90-100	—
4.686 RP	—	135	35	80	25	sup. à 50	—	85	—	—	—	—	—
4.691 RP	60	135	35	80	—	—	—	—	—	—	—	—	13
4.695 RP	80	95	25	20	25	sup. à 25	0	70	—	—	2,5	98	—
4.909 RP	80	100	20	35	5 à 10	sup. à 10	20	50	0 ^{32a}	+80	1	90	—
4.914 RP	70	80	20	60	sup. à 50	50	40	90	—	—	2,5	70	—
5.305 RP	80	70	10	30	sup. à 50	sup. à 50	27	50	100 ^{32a}	—	1	30	—
5.512 RP	50	60	20	25	50	sup. à 25	0	30	—	—	0,5	80	—
5.516 RP	50	90	25	45	25	sup. à 25	0	80	—	—	0,5	75	—

NOTE.—Les chiffres sans indication de référence correspondent à des résultats à paraître obtenus dans les Laboratoires Rhône-Poulenc. Dans le cas des toxicités, les DL50 sont obtenus sur des animaux nourris avec un régime "équilibré Sorolabo."
 * 1 seul essai sur 5 rats pour les chiffres sans référence.

LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

Action sur le syndrome de Reilly et le phénomène de Glaubach; action vis-à-vis des toxines neurotropes.

Au cours du syndrome de Reilly le rôle du système neurovégétatif est prépondérant. Parmi de nombreux corps essayés, Reilly¹³¹ trouve que seuls le 4.560 RP, le 4.627 RP et le 4.909 RP assurent une protection notable.

Le phénomène de Glaubach est inhibé d'après Pellerat¹³² par le 4.560 RP, le 4.909 RP, le 3.554 RP et le 3.277 RP, cités par ordre d'activité décroissante.

Maral¹³³ signale que, sur la souris, le 4.560 RP exerce un effet protecteur vis-à-vis de certaines toxines neurotropes (antigène de Boivin, toxine tétanique).

*Emploi en clinique.**

Les A D Ph douées d'activité antihistaminique élevée (3.277 RP, 3.015 RP, 3.554 RP, pyrathiazine) sont utilisables dans les indications classiques des anti-allergiques: allergies diverses (oedème de Quincke, maladie sérique, prurits, asthmes, rhume des foins, urticaires, etc. . .), piqûres d'insectes, exsudats pleuraux, maladies à virus¹³⁵, maladie des rayons, zona, périartérite noueuse.

SYSTEME NERVEUX MOTEUR

Les A D Ph sont dénuées d'effets propres sur le système nerveux moteur et, à l'état d'ammonium quaternaire doublé (3.550 RP), elles ne sont pas curarisantes. Cependant le 4.560 RP à doses élevées produit une perte du tonus musculaire¹¹, tandis que le 2.987 RP entraîne au contraire de la raideur des extrémités¹⁰.

Associé aux curarisants, le 4.560 RP en accroît les effets, aussi bien au laboratoire¹¹ qu'en clinique¹³⁶. Une action analogue a été observée dans le cas du 2.987 RP¹³⁷.

SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les effets nerveux centraux des A D Ph sont assez variables selon les corps examinés: faibles dans le cas du 3.554 RP, plus marqués avec le 2.987 RP, le 3.356 RP et le 3.277 RP, ils deviennent très importants avec le 4.560 RP, pour lequel Azouri¹³⁸ a tracé un tableau très clair des phénomènes observés qu'il classe en manifestations anti-émétique, anti-convulsivante, antithermique, hypométabolisante et psycho-physiologique.

Activité anti-émétique.

Après la découverte de l'activité anti-émétique de la diphenhydramine, d'autres antihistaminiques furent appliqués, souvent avec succès, au traitement et à la prévention du mal des transports: de nombreux travaux réalisés sur l'homme ont été relatés au sujet du 3.277 RP, utilisé isolément

* Cette documentation est empruntée à une brochure éditée par l' "Information Médicale Spécia"¹³⁴.

ou en comparaison avec d'autres produits: 2.987 RP, 3.554 RP, pyrazine, 3.356 RP, 2.786 RP, etc. .^{84,86,87,139,140}. On a également préconisé l'emploi du sel de chlorthéophylline du 3.277 RP¹⁴¹. Le 3.277 RP a été employé contre les vomissements gravidiques¹⁴². Toutefois le 4.560 RP paraît bien plus actif^{143,144,145} et applicable lui aussi à des vomissements d'origines variées. Ces résultats soulignent l'absence de parallélisme entre l'activité antiémétique et l'activité antihistaminique.

On a étudié au laboratoire sur le chien ou sur le chat l'activité antiémétique des 3.277 RP, 2.987 RP, 3.554 RP, 3.015 RP^{146,147}, 4.560 RP^{11,148,149,150} et de corps voisins du 4.560 RP (voir tableau VI). L'origine de ces effets antiémétiques a été analysée à plusieurs reprises^{87,146}. On notera que le 4.560 RP n'inhibe pas les vomissements provoqués par le sulfate de cuivre¹¹.

Activité antiparkinsonienne.

Après les premiers travaux de Bovet, Sigwald et Durel sur le 2.987 RP et le 3.356 RP^{10,151-153}, les essais cliniques se sont étendus à d'autres A D Ph: Bovet¹⁵⁴ et Durel¹⁵⁵ retiennent comme actifs les 3.356 RP, 2.987 RP, et 3.277 RP, tandis que les 3.015 RP et 3.580 RP sont cités comme peu actifs ou inactifs.

L'activité antiparkinsonienne reposerait sur une interruption de la conduction synaptique diencéphalique^{154,156}; toutefois le 2.987 RP exerce aussi une action musculaire qui pourrait entrer pour une certaine part dans son effet antiparkinsonien¹⁵⁷.

De nombreux travaux cliniques ont été publiés sur l'activité antiparkinsonienne des A D Ph dont une notable partie est réunie en une brochure éditée par les soins de l' "Information Médicale Spéciale"¹⁵⁸.

Activité anticonvulsivante.

Le test de Longo-Bovet consiste à déclencher chez le lapin des convulsions d'origine centrale par injection de nicotine par voie i.v. et à enregistrer les mouvements de l'animal; cette technique a permis d'étudier les effets anticonvulsivants des A D Ph.

Les expérimentateurs s'accordent pour trouver actifs sur ce test le 3.356 RP, le 3.277 RP, le 2.987 RP, le 4.560 RP, ainsi que le caramiphène et le trihexyphénidyl^{24,66,154,159,160,161}. Reuse⁶⁶ souligne l'absence de parallélisme entre l'activité anticonvulsivante, l'activité antiparkinsonienne et les effets nicotino-lytiques tensionnels. Genzer¹⁶² a étudié les antipodes optiques du 3.356 RP et il trouve que l'isomère lévogyre serait 1,5 fois plus actif que le racémique.

On a signalé l'action de certaines A D Ph vis-à-vis d'autres excitants centraux: celle du 4.560 RP vis-à-vis de la nicéthamide¹¹ et celle du 2.987 RP ou du 3.277 RP vis-à-vis de la strychnine ou du pentaméthylène-tétrazol^{9,41}.

Activité antithermique et hypométabolisante.

Halpern *et col.*^{163,164} puis Wood¹⁶⁵ rapportent l'activité hypothermisante du 3.277 RP qui provoque une chute de température de 3 à 4 degrés

chez le rat ou le lapin normal et de 7 à 10 degrés chez le rat surrénalectomisé. Cet effet est obtenu également avec le 3.356 RP²⁴, le 4.560 RP^{11,166} et une série de corps voisins¹²⁷. On trouvera dans le tableau VI les indices d'activité de quelques produits.

Cathala et Pocidaló⁷⁵ démontrent l'origine centrale de l'action hypothermisante du 4.560 RP. Malgré l'impression des premiers auteurs^{163,164}, il n'y a pas de parallélisme entre l'effet hypothermisant et l'activité antihistaminique, puisque le 4.560 RP et le 4.670 RP sont hypothermisants, tout en étant presque dépourvus d'activité antihistaminique.

Ces effets sont observés régulièrement en clinique après le 4.560 RP, bien que l'on signale parfois l'apparition paradoxale de clochers thermiques à 38-39°, que certains cliniciens n'ont d'ailleurs pas eu l'occasion d'observer¹³⁸.

L'effet hypothermisant est doublé d'une activité antipyrétique décrite par Friis¹⁶⁷ pour le 3.277 RP et Courvoisier *et col.*¹¹ pour le 4.560 RP.

D'après Laborit²³, Wood¹⁶⁵ et Friis¹⁶⁷, l'hypothermie est liée à une chute du métabolisme, thèse mise en doute par Tardieu⁷⁶.

Les effets hypométabolisants du 3.277 RP¹⁶⁵ et du 4.560 RP¹¹ ont été étudiés au laboratoire sur le rat éveillé; Courvoisier *et col.*¹¹ constatent que le 4.560 RP a une action de présence (différence avec les anti-thyroïdiens) et que le rat traité par le 4.560 RP réagit comme un rat surrénalectomisé: il cesse de se défendre contre le froid par un accroissement de sa consommation d'oxygène et sa température baisse, comme s'il avait perdu une partie de ses moyens de stabilisation thermique. Fournel et Bernier¹⁶⁸ montrent sur le rat que, aux doses moyennes, le 4.560 RP ne réduit pas le catabolisme azoté lorsque l'apport énergétique alimentaire est largement assuré; au contraire il accroît sensiblement la dépense azotée de l'animal en état d'inanition totale. Decourt¹⁶⁹ relie l'hypométabolisme dû au 4.560 RP à une manifestation de l'action narcobiotique.

Les effets hypométabolisants ne se retrouvent pas sur les tissus en survie, sauf cependant sur les coupes de cerveau^{11,22}.

Activité hypnotique et sédatrice.

Les "propriétés antalgiques et hypnotiques indiscutables" du 3.277 RP sont signalées en 1949 par Sigwald, Durel et Pellerat¹⁷⁰ qui les notent aussi avec le 3.015 RP et le 3.356 RP. Au laboratoire, Courvoisier *et col.*¹¹ constatent que le 4.560 RP plonge la souris dans un état de torpeur qui peut durer plusieurs jours.

Le 4.560 RP¹¹ et ses analogues¹⁶ provoquent une potentialisation de l'activité des anesthésiques généraux (barbituriques, éther). Winter¹⁷¹ avait déjà observé, quoique à un degré moindre, un effet analogue avec le 2.786 RP, le 3.277 RP, la diphenhydramine et la tripélénamine, effet qui est confirmé par Heinrich¹⁷² pour le 3.277 RP et par Zipf⁷³ pour le 3.277 RP et le 4.560 RP.

Dès 1950, Laborit⁷³ commence à "faciliter" l'anesthésie et à la "potentialiser" par une prémédication avec le 3.277 RP et le 2.987 RP, résultats que confirment bientôt Huguenard puis Mundeleer¹⁷⁴.

L'anesthésie potentialisée est une technique qui tend à se généraliser depuis l'emploi du 4.560 RP^{17,144,175-178}.

Activité antalgique.

Les propriétés antalgiques intrinsèques des A D Ph paraissent assez faibles si on cherche à les mettre en évidence par des techniques expérimentales; pourtant elles ont été parfois observées en clinique^{17,170,179}. Mais, dans ce domaine, l'intérêt des A D Ph réside dans le fait qu'elles potentialisent les analgésiques classiques: les résultats de Courvoisier *et col.*^{11,16} qui figurent dans le tableau VI indiquent la place prépondérante du 4.560 RP et de ses analogues 4.616, 4.627, 4.632, 4.670 RP.

En clinique, on a associé le 4.560 RP à la péthidine¹⁸⁰ et son emploi a été justifié comme analgésique obstétrical^{175,181}.

Activité psycho-physiologique.

Winter¹⁸² a mis en évidence l'effet déconnecteur psycho-physiologique du 3.277 RP et du 2.987 RP par l'inhibition du réflexe conditionné du rat. Courvoisier *et col.*¹¹ trouvent le 4.560 RP actif à des doses 10 fois plus faibles (0,5 à 1 mg./kg. s.c.) et des essais récents¹⁶ montrent que les 4.616, 4.627 RP et 4.632 RP ont une activité voisine de celle du 4.560 RP.

L'étude des électro-encéphalogrammes^{183,184,185} a permis de considérer comme très voisins le sommeil induit par le 4.560 RP et le sommeil physiologique normal, en faisant ressortir la différence avec le sommeil barbiturique.

APPLICATIONS DU 4.560 RP ET DES A D PH

EN PRATIQUE PSYCHIATRIQUE, CHIRURGICALE ET MEDICALE*

Les applications des A D Ph ont été examinées au cours du texte qui précède en corrélation avec l'exposé de leurs propriétés pharmacologiques, ce qui a permis de mentionner l'emploi de ces corps comme anesthésiques locaux, antidotes des poisons anticholinestérasiques, antihistaminiques, adjuvants des curarisants, anti-émétiques, antiparkinsoniens et comme potentialisateurs des anesthésiques généraux et des antalgiques. Le paragraphe qui suit a pour objet de passer rapidement en revue les applications thérapeutiques qui mettent en oeuvre, simultanément semble-t-il, l'ensemble de leurs propriétés neurolytiques, narcobiotiques et psycho-plégiques. Laborit et Huguenard²³ ont exposé en un ouvrage tout récemment édité les indications et les techniques d'application de l'hibernothérapie en médecine et en chirurgie. Harvier et Perrault¹⁴⁴ en ont donné un abrégé substantiel. Signalons aussi que ce sujet a occupé une bonne part des conférences de récents Congrès de pharmacologie^{17,62}.

Le mécanisme d'action du 4.560 RP et des éléments du "cocktail lytique" fait encore l'objet d'un certain nombre d'interprétations: pour Laborit, il s'agirait d'un effet neuro-endocrinoplégique, dont une des composantes essentielles reposerait sur un mécanisme artériolocapillaire^{23,187,188}. Pour

* Une partie de cette documentation est empruntée à une brochure éditée par l' "Information Médicale Spéciale"¹⁸⁶.

Decourt²⁰, ce serait une manifestation de l'activité narcobiotique. L'application de méthodes électrophysiologiques ayant permis à Dell¹⁸⁹ de déceler le rôle humoral de l'adrénaline comme "lien continu entre la sphère végétative et la sphère de la vie de relation," cet auteur interprète l'effet du 4.560 RP comme une inhibition centrale des réponses de l'organisme aux excitations de la substance réticulée cérébrale. Le rôle joué par l'hypophyse et les surrénales dans la genèse du choc permet aussi d'envisager que les effets du 3.277 RP et du 4.560 RP sur l'axe hypophysio-surrénalien puissent déterminer leur action anti-choc: Castaigne¹⁹⁰ assimile d'ailleurs l'effet du 4.560 RP et du 3.277 RP à une "hypophysectomie médicamenteuse." De très récents travaux de Laborit^{190a} permettraient d'admettre que le 4.560 RP agit par une intervention sur la catabolisme des hydrates de carbone. Les travaux réalisés dans ce domaine sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives et de nombreux points restent encore à éclaircir^{190,195}.

Applications psychiatriques.

David¹⁹⁶ mentionne en 1950 l'effet favorable du 3.277 RP sur certains états prédéméntiels avec excitation psychomotrice. Hamon, Paraire et Velluz¹⁹⁷, Delay, Deniker *et col.*¹⁹⁸ montrent le parti qui peut être tiré de l'effet "déconnecteur" psycho-physiologique du 4.560 RP dans les états d'agitation maniaque. Ce produit engendre un état de calme que Delay désigne sous le terme de "syndrome psychique du 4.560 RP" et que Chatagnon¹⁹⁹ considère comme une "psychoplégie transitoire"; Deschamps²⁰⁰ décrit l'état de "désintéressement de l'ambiance" créé par le 4.560 RP et Lassner identifie ce résultat à une "lobotomie médicamenteuse."

En thérapeutique psychiatrique, le 4.560 RP est souvent associé au 3.277 et au 2.987 RP ainsi qu'aux barbituriques pour réaliser les cures de sommeil parfois prolongées pendant des semaines, dont l'application a été inaugurée par Deschamps^{23,200}. De nombreux psychiatres ont, à leur tour, adopté le 4.560 RP en France et à l'étranger^{17,188,199,201-212}. L'emploi du 4.560 RP a fait l'objet d'une récente mise au point de Delay et Deniker¹⁹⁸ et d'un colloque à Bâle sous la présidence de Staehelin²¹³.

Applications chirurgicales et médicales.

Depuis 1947 Laborit recherchait une médication antichoc efficace; l'emploi du 3.277 RP et du 2.987 RP au cours de l'anesthésie potentialisée devait faire ressortir plus particulièrement à ses yeux les avantages dûs aux propriétés neurolytiques de ces adjuvants de la narcose: absence de vomissements, d'hyperthermie, effet antalgique, effet antichoc; ainsi s'est trouvée amorcée la transition qui allait conduire Laborit et Jaulmes "de l'anesthésie potentialisée à l'hibernation artificielle"²¹⁴. Ils pensent que le "cocktail lytique" soustrait le sujet aux conséquences d'une agression vis-à-vis de laquelle il le rend comme indifférent: au lieu de réagir à l'agression par une défense épuisante, l'organisme opère comme un "repli stratégique," analogue à celui des hibernants qui

abandonnent la lutte contre le froid pendant l'hiver: ainsi prit corps la notion d' "hibernation artificielle." Par la suite Laborit²³ constate d'ailleurs que "la réfrigération n'est qu'un facteur accessoire; l'acte essentiel est l'inhibition neurovégétative . . . neuroendocrinienne. . . ." Tardieu¹⁷⁶ envisage l'inutilité du refroidissement externe et met au compte du 4.560 RP seul les effets éventuels obtenus au cours de l'hibernothérapie. L'apparition du 4.560 RP permet de simplifier les techniques de Laborit et Huguenard, dont les nombreuses publications exposent théories et méthodes pratiques, parmi lesquelles deux récentes mises au point^{188,215} et leur nouvelle monographie²³.

En dehors des travaux de Laborit ou Huguenard, un grand nombre de mémoires ont été publiés sur l'hibernation et la déconnexion neurovégétative. Il est intéressant de relever, entre autres, une communication de Sénèque²¹⁶ qui rassemble les résultats sur les 50 premiers cas et la discussion de Ducuing²¹⁷ qui, au début de 1954, fait le bilan de l'hibernation. Pour cet auteur, l'hibernation conservera ses indications en neurochirurgie et vis-à-vis des affections traumatiques ou hémorragiques, vis-à-vis des chocs, des affections toxiques ou inflammatoires et des infarctus; elle permet souvent d'envisager une intervention chirurgicale sur des cas désespérés.

Le 4.560 RP et les A D Ph trouvent les applications chirurgicales ou médicales suivantes:

Références d'applications chirurgicales.

Choc opératoire^{17,76,218-223}; choc hémorragique²²⁴; chirurgie cérébrale^{17,225,226}; chirurgie cardiaque et thoracique^{17,71,227,228}; chirurgie de guerre^{229,230,231}; hypotension contrôlée²³²⁻²³⁵; brûlures, gelures^{236,237,238}.

Références d'applications médicales.

Neurotoxicooses²³⁹⁻²⁴²; syndrome malin des maladies infectieuses²⁴²⁻²⁴⁷; éclampsie^{248,249,250}; hibernation des prématurés^{214,251}; coma oxy-carbone^{23,252}; dysménorrhée grave²⁵³; asthme^{254,255}; dermatoses^{252,256,257}; dystonie basedowienne^{144,258,259}.

ACTIVITÉ CHIMIOTHERAPEUTIQUE

Gilman¹ et Wiselogle²⁶⁰ mentionnent le manque d'activité antimalarique des produits étudiés. Les 3.277 RP, 3.015 RP, 3.356 RP sont doués de quelque activité antifongique *in vitro*^{261,264}; le 3.277 RP est reconnu actif vis-à-vis du B.K. et de nombreux germes^{126,265}, mais ces effets ne se retrouvent pas *in vivo*. La morpholino-éthylphénothiazine est également inhibitrice du B.K. *in vitro*.²⁶⁶

A la suite de l'emploi généralisé des antihistaminiques contre le coryza, on avait préconisé également l'utilisation de la pyrathiazine, mais Fabricant²⁶⁷ a montré que ces indications ne sont pas justifiées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gilman et Shirley, *J. Amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 888.
2. Charpentier, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1947, **225**, 306.
3. Charpentier et Ducrot, *ibid.*, 1951, **232**, 415.
4. Charpentier, Gailliot et Gaudechon, *ibid.*, 1951, **232**, 2232.

LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

5. Charpentier, Gailliot, Jacob, Gaudechon et Buisson, *ibid.*, 1952, **235**, 59.
6. Reid, Wright, Kolloff et Hunter, *J. Amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3100.
7. Wright, Lincoln, Heinzelmann et Hunter, *ibid.*, 1950, **72**, 3536.
8. Torlais, *Bull. offic. soc. méd. praticiens*, 1952, **3**, suppl.
9. Fournier et Jaquenoud, *Anesthésie et Analgésie*, 1953, **10**, 625.
10. Bovet, Fournel et Charpentier, *Thérapie*, 1947, **2**, 114.
11. Courvoisier, Fournel, Ducrot, Kolsky et Koetschet, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, **92**, 305.
12. Vander Brook, Olson, Richmond et Kuizenga, *J. Pharmacol.*, 1948, **94**, 197.
13. Heller et Sime, *Lancet*, 1952, **262**, 192.
14. Pilcher, *Med. J. Aust.*, 1950, 295 in *Zbl. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, 1952, **115**, 345.
15. Pellerat, Murat et Sauvageot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, **142**, 342.
16. Courvoisier *et col.*, à paraître.
17. Congrès de pharmacologie de Bonn, 4/7 Oct., 1953, in *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1954, **222**, 1.
18. Forster, Forster, Maier et Blum, *Semaine hôp. (Paris)*, 1953, **29**, p. C.47.
19. Decourt, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1953, **236**, 1195.
20. Decourt, *Thérapie*, 1953, **8**, 846.
21. Driessens, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 1186.
22. Peruzzo et Forni, *Pr. méd.*, 1953, **61**, 1463.
23. Laborit et Huguenard, *Pratique de l'Hibernothérapie en Médecine et en Chirurgie*, Masson édit., Paris, 1954.
24. Fournel, *J. Physiol. (Paris)*, 1950, **42**, 877.
25. Gordon, *Nature, Lond.*, 1948, **162**, 146.
26. Morand et Gay, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1953, **147**, 1447.
27. Todrick, *Biochem. J.*, 1952, **52**, p. xxviii.
28. Leduc, *Rev. can. biol.*, 1949, **8**, 439 in *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 3153e.
29. Tickner, *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, **6**, 606.
30. Cahn, Dubrasquet, Boucher et Pierre, *Anesthésie et Analgésie*, 1952, **9**, 292.
31. Halpern, Dreyfus et Bourdon, *Pr. méd.*, 1950, **58**, 1151.
32. Maisin, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, **145**, 456.
33. Schales, *Drug Trade News*, 1952, **27**, 41 et 56.
34. Dubost et Pascal, *Ann. pharm. franç.*, 1953, **11**, 615.
35. Halpern, Perrin et Dews, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1947, **141**, 1125.
36. Ducrot et Decourt, *ibid.*, 1950, **144**, 911.
37. Mayoux, Pellerat et Lesne, *Lyon méd.*, 1951, 109.
38. Terrier, *ibid.*, 1953, 241.
39. Bovet et Bovet-Nitti, *Médicaments du Système Neurovégétatif*, Karger édit., Bâle, 1948.
40. Jacob, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, **89**, 106.
41. Heymans, Estable et Castillo, *ibid.*, 1949, **79**, 123.
42. Legrand, Desruelles et Gerard, *L'écho méd. du Nord*, 1953, **24**, 227.
43. Henry, *Bull. soc. ophth. France*, 1950, **5**, 429.
44. Hutcheon, *J. Pharmacol.*, 1953, **108**, 340 et *Federation Proc.*, 1953, **12**, 71.
45. Deffrenne et Pellerat, *Le Médecin d'Usine*, 1950, **12**, 251.
46. Chauchard et Chauchard, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 681.
47. Halpern, Cruchaud, Vermeil et Roux, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, **82**, 425.
48. Reuse, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, **142**, 638.
49. Halpern, Hamburger et Cruchaud, *Semaine hôp. (Paris)*, 1948, **24**, 656.
50. Bariety, Kohler, Barbe et Pictet, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1953, **236**, 2277.
51. Corelli, *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, **81**, 881.
52. Reuse, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1949, **143**, 730.
53. Morrison, Heymans, Richardson et Walker, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, **86**, 203.
54. Reuse, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 1563.
55. Giraud-Costa et Seferian, *Rev. méd. Moyen Orient*, 1948, 281.
56. Couthier, *Thèse de Médecine*, Lille (1953).
57. Pocardalo, Cathala, Himbert et Tardieu, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 368.
58. Komrad et Loew, *J. Pharmacol.*, 1951, **103**, 115.
59. Cahen et Tvede, *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.*, 1951, **78**, 708.
60. Marotta et Bovet, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, **86**, 177.
61. Meidinger et Kolsky, *J. Physiol. (Paris)*, 1951, **43**, 809.
62. "Journée de Thérapeutique" (Paris), 14 Oct., 1953, in *Thérapie*, 1953, **8**, 259.
63. Hein et Bander, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1951, **213**, 185.
64. Decourt, Brunaud et Brunaud, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1953, **147**, 1602.
65. Malorny, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1954, **222**, 73.

66. Reuse, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, **89**, 117.
67. Chauchard et Chauchard, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 528.
68. Brunaud, Brunaud et Decourt, *ibid.*, 1953, **147**, 1764.
- 68a. Wirth, *Congrès d'Anesthésiologie, Munich*, avril, 1954.
69. Meirsman-Roobroeck, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, **83**, 353.
70. Decourt, *Ann. méd. (Paris)*, 1953, **54**, 51.
71. Dundee, Gray, Mesham et Scott, *Brit. med. J.*, 1953, **2**, 1237.
72. Stenger, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1954, **222**, 171.
73. Zipf et Alstaedter, *Arzneimit.-Forsch.*, 1954, **4**, 14.
74. Chauchard et Chauchard, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 1721.
75. Cathala et Pocardalo, *ibid.*, 1952, **146**, 1709.
76. Tardieu, *Pr. méd.*, 1954, **62**, 139 et 317.
77. Jansen, Jang et Balls, *J. biol. Chem.*, 1952, **196**, 247.
78. Heymans, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, **81**, 230.
79. Sallé, *ibid.*, 1950, **82**, 181.
80. Fournel, Célice et Hillion, *Arch. maladies profess.*, 1952, **13**, 160.
81. Chauchard et Chauchard, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 1723.
82. Danielopolu, *Bull. acad. nat. méd. (Paris)*, 1948, **132**, 118.
83. Decourt, *Etudes et Documents*, p. 61, éd. int. Hesperis, Tanger (1951).
84. Chinn, Hanford, Smith, Cone, Redmond, Maloney et Smythe, U.S.A.F. School of Aviation Medicine, 21-32-014 (1952).
85. Edge, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, **95**, 428.
86. Engquist, *Svenska Läkartidn.*, 1950, **47**, 1464.
87. Gernandt et Schmitterlow, *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, **8**, 181.
88. Halpern et Briot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 887.
89. Viaud, *Produits Pharm.*, 1947, **2**, 53.
90. Halpern, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1947, **29**, 309.
91. Halpern et Ducrot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1946, **140**, 361.
92. Halpern, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1942, **68**, 339.
93. Bovet et Walthert, *Ann. pharm. franç.*, 1944, *suppl.*
94. Ducrot et Decourt, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 908.
95. Halpern, Mauric et Bourdon, *ibid.*, 1947, **141**, 1018.
96. Binet et Burstein, *J. Physiol. (Paris)*, 1950, **42**, 545.
97. Halpern, *Pr. méd.*, 1949, 949.
98. Halpern, Guillaumat et Cruchard, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, **142**, 622.
99. Boehm et Jung, *Klin. Wschr.*, 1949, **27**, 264.
100. Halpern, Grabar et Perrin, *Ann. inst. Pasteur*, 1949, **76**, 288.
101. Pasteur Vallery-Radot, Mauric, Halpern, Domard et Holtzer, *Semaine hôp. (Paris)*, 1948, **24**, 666.
102. Birkeland et Kornfeld, *J. Bact.*, 1947, **54**, 82.
103. Wissmer, *Rev. immunol.*, 1947, **11**, 183.
104. Pasteur Vallery-Radot, Halpern et Reder, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, **142**, 1493.
105. Benacerraf et Fischel, *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.*, 1949, **71**, 349.
106. Cruchaud, Vermeil et Halpern, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 185.
107. Hamburger, Halpern et Neel, *ibid.*, 1948, **142**, 183.
108. Derouaux et Leconte, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, **87**, 175.
109. Halpern et Briot, *ibid.*, 1952, **91**, 291.
110. Morrison, Richardson et Bloom, *ibid.*, 1951, **88**, 98.
111. Halpern et Briot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 1552.
112. Selye, *Endocrinol.*, 1937, **21**, 169.
113. Halpern et Briot, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, **82**, 247.
114. Courvoisier et Ducrot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, **142**, 1209.
115. Cosar, Ducrot, Gailliot et Baget—à paraître.
116. Halpern et Briot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1953, **147**, 643.
117. Decortis et Lecomte, *ibid.*, 1953, **147**, 1640.
118. Benelli, Geyer et Rougier, *J. Physiol. (Paris)*, 1953, **45**, 31.
119. Pellerat, Murat et Vadrine, *Soc. dermatol. Lyon*, 16 Juin 1950.
120. Meidinger et Kolsky, *J. Physiol. (Paris)*, 1953, **45**, 182.
121. Selye, *J. Amer. med. Ass.*, 1953, **152**, 1207.
122. Ducommun, *Amer. Soc. Clin. Invest.*, 44^e congrès (Atlantic City) (1952).
123. Ducommun, Jacot, Coutu, Koch et Selye, *Rev. can. biol.*, 1952, **11**, 159.
124. Halpern, Benacerraf, Pean et Salva, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 667.
125. Ducrot, *ibid.*, 1949, **143**, 1577.
126. Friedmann, *Brit. med. J.*, 1952, **2**, 614.
127. Fournel—à paraître.

LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

128. Jaulmes, Laborit et Benitte, *C. R. Acad. Sci., Paris*, 1952, **234**, 372.
129. Fournel, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, **146**, 561.
130. Remington, Hamilton, Boyd, Hamilton et Caddell, *Amer. J. Physiol.*, 1950, **161**, 116.
131. Reilly et Tournier, *Bull. acad. nat. méd., Paris*, 1953, **137**, 385.
132. Pellerat et Murat, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1953, **147**, 704.
133. Maral, *Congrès intern. Microbiologie de Rome*, Sept. 1953.
134. N. . . Documents exp. et clin. sur le Phénergan, "Information médicale Spécia" édit.
135. Zollo, Pandolfelli et Marocco, *Il Policlinico*, 1953, **60**, 625.
136. Huguenard et Deligne, *Anesthésie et Analgésie*, 1952, **9**, 510.
137. Laborit, *Rev. Corps santé militaire*, 1951, **7**, 282.
138. Azouri, *Journées médicales (Beyrouth)*, 1952, 13/16 nov.
139. Beaumont, *Brit. med. J.*, 1949, **2**, 1472.
140. Chinn, Gammon et Frantz, *J. appl. Physiol.*, 1953, **5**, 599.
141. Crawford, *Brit. med. J.*, 1952, **2**, 1047.
142. Dougray, *ibid.*, 1949, **2**, 1081.
143. Friend et Cummins, *J. Amer. med. Ass.*, 1953, **153**, 480.
144. Harvier, Perrault et Aubert, *Rev. Praticien*, 1953, **3**, 2.460.
145. Moyer, *Med. Record and Annals*, 1954, **48**, 758.
146. Ducrot et Decourt, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, **145**, 356.
147. Moser, Harrison, Ambrus et Leonard, *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1951, **40**, 115.
148. Boyd, Cassell et Boyd, *Federation Proc.*, 1953, **12**, 303.
149. Boyd et Cassell, *Queen's Med. Rev.*, 1953, **2**, 11.
150. Brand, Harris, Borison et Goodman, *J. Pharmacol.*, 1954, **110**, 86.
151. Sigwald, Bovet et Dumont, *Rev. neurol.*, 1946, **78**, 581.
152. Sigwald, Durel et Dumont, *Thérapie*, 1947, **2**, 108.
153. Sigwald, Grossiord, Durel et Dumont, *Rev. neurol.*, 1947, **79**, 683.
154. Bovet, Durel et Longo, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 514.
155. Durel, *J. méd. Lyon*, 1949, **30**, 431.
156. Frommel, *Praxis*, 1948, **37**, 891.
157. Delmas-Marsalet, Faure et Arne, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1950, **144**, 1163.
158. N. . . Documents exp. et clin. sur les antiparkinsoniens de synthèse, "Information médicale Spécia" édit.
159. Bovet et Longo, *J. Pharmacol.*, 1951, **102**, 22.
160. Cahen et Lynes, *ibid.*, 1951, **103**, 44.
161. Heymans, Estable et Castillo, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1949, **79**, 185.
162. Genzer, Lewis, Freeman, McMillan et King, *J. Amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 2506.
163. Halpern et Briot, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1949, **143**, 633.
164. Halpern et Chmel, *ibid.*, 1949, **143**, 636.
165. Wood, *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, **5**, 195.
166. Dundee, Scott et Mesham, *Brit. med. J.*, 1953, **2**, 1244.
167. Friis, *Acta Allergol.*, 1951, **3**, 246.
168. Fournel et Bernier, à paraître.
169. Decourt, Brunaud et Brunaud, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1953, **147**, 1605.
170. Sigwald, Durel et Pellerat, *Pr. méd.*, 1948, 831.
171. Winter, *J. Pharmacol.*, 1948, **94**, 7.
172. Heinrich, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, **92**, 444.
173. Laborit, *Anesthésie et Analgésie*, 1950, **7**, 299.
174. Mundeeler, *ibid.*, 1950, **7**, 573.
175. Lacomme, Laborit, Le Lorier et Pommier, *Gynécol. et obstét.*, 1952, **4**, 558.
176. Norpoth, Flacke et Clösges, *Dtsch. med. Wschr.*, 1954, **79**, 189.
177. Peruzzo, *Giorn. ital. anesthesiol.*, 1952, **18**, 404.
178. Sénèque, Roux et Huguenard, *Mém. acad. chir.*, 1951, **77**, 613.
179. Laborit et Léger, *Pr. méd.*, 1950, **58**, 492.
180. Vialard, *Anesthésie et Analgésie*, 1953, **10**, 216.
181. Trevoux, *ibid.*, 1953, **10**, 125.
182. Winter et Flataker, *J. Pharmacol.*, 1951, **101**, 156.
183. Benassi et Cenacchi, *Riv. neurol.*, 1953, **23**,
184. Sanguineti, Negri et Laricchia, *ibid.*, 1953, **23**,
185. Terzian, *Rass. neurol. veget.*, 1952, 211.
186. N. . . Documents exp. et clin. sur le Largactil (à paraître), "Information médicale Spécia" édit.
187. Laborit, *Pr. méd.*, 1952, **60**, 573.

188. Laborit et Huguenard, *Thérapie*, 1953, **8**, 365.
189. Dell, *Semaine hôp. (Paris)*, à paraître.
190. Castaigne, *Pr. méd.*, 1952, **60**, 1562.
- 190a. Laborit, *Congrès d'Anesthésiologie, Munich*, avril, 1954.
191. Aron, Chambon et Voisin, *Bull. acad. nat. méd. (Paris)*, 1953, **137**, 417.
192. Benos, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, **145**, 1652.
193. Georges et Cahn, *Anesthésie et Analgésie*, 1953, **10**, 409.
194. Guillemin et Fortier, *Ann. endocrinol.*, 1953, **14**, 38 et 42.
195. Nasmyth, *J. Physiol.*, 1951, **112**, 215.
196. David, *Thèse de médecine*, Paris (1950).
197. Hamon, Paraire et Velluz, *Ann. méd. psychol.*, 1952, **110** (2), 403.
198. Delay et Deniker, *Thérapie*, 1953, **8**, 347.
199. Chatagnon et Chanoit, *Ann. méd. psychol.*, 1953, **111** (1), 361.
200. Deschamps, *Pr. méd.*, 1952, **60**, 944.
201. Abely, Abdouchelli, Fourment, Schmitz et Delteil, *Ann. méd. psychol.*, 1952, **110** (2), 262.
202. Arnold, Hift et Solms, *Wien. med. Wschr.*, 1952, **102**, 964.
203. Azouri, *Soc. Lib. franç. méd. (Beyrouth)*, 1953, 10/12 nov.
204. David, Benda et Klein, *Bull. mém. soc. méd. hôp. (Paris)*, 1953, **69**, 691.
205. Ey et Berard, *L'évolution Psychiatrique* (Oct., 1952).
206. Hirschmann et Veltin, *Zbl. ges. Neur. u. Psych.*, 1953, **125**, 8.
207. Kolle et Mikorey, *Dtsch. med. Wschr.*, 1953, **78**, 1723.
208. Meyer, *Zbl. ges. Neur. u. Psych.*, 1953, **125**, 8.
209. Nunez, Seggiaro et Machado, *Prensa med. argentina*, 1953, **40**, 2613.
210. Sanguineti, Laricchia et Negri, *Acta neurol.*, 1953, **8**, 801.
211. Sapir et Levy, *Gaz. méd. France*, 1952, **59**, 1433.
212. Staehelin et Kielholz, *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, **83**, 581.
213. Staehelin, *Arch. neurol. psychiat. (Zürich)*, à paraître.
214. Laborit et Jaulmes, *Toulouse méd.*, 1952, 821.
215. Laborit, *Pr. méd.*, 1954, **62**, 359.
216. Sénèque, *Bull. acad. nat. méd.*, 1952, **136**, 587.
217. Ducuing, *Pr. méd.*, 1954, **62**, 21.
218. Hudon, *Cong. Anesth. Niagara Falls*, avril, 1953.
219. Jentzer, *Schweiz. med. Wschr.*, 1952, **82**, 1215.
220. Jentzer et Corboud, *Praxis*, 1952, **41**, 906.
221. Kucher et Steinbereithner, *Der Anaesthetist*, 1953, **2**, 111.
222. Laborit, *Ann. chir.*, 1953, 262.
223. Smith et Fairer, *Brit. med. J.*, 1953, **2**, 1247.
224. Jaulmes, Laborit, Benitte et Richard, *Bull. soc. méd. milit. franç.*, 1952, **46**, 28.
225. Adam et Melon, *Anesthésie et Analgésie*, 1952, **9**, 39.
226. Lazorthes et Campan, *Pr. méd.*, 1952, **60**, 319.
227. Cailar, *Pr. méd.*, 1953, **61**, 1595.
228. Oudot, *Mém. acad. chir.*, 1951, **77**, 1035.
229. Jaulmes, Laborit et Benitte, *Bull. soc. méd. milit. franç.*, 1951, **45**, 196.
230. Laborit, *Médecine et Hygiène*, 1953, 357.
231. Nicol, Mattei, Brun-Buisson, Francois, Jaffry et Lagneau, *Thérapie*, 1953, **8**, 39.
232. Aboulker et Lassner, *Mém. acad. chir.*, 1952, **78**, 335.
233. Lassner, *Anesthésie et Analgésie*, 1952, **9**, 341.
234. Makaroun, *Soc. méd. (Beyrouth)*, 10/12, nov., 1953.
235. Sénèque, Roux et Huguenard, *Mém. acad. chir.*, 1952, **78**, 333.
236. Allaines, *Concours méd.*, 1953, 539.
237. Bisquerria et Lagrot, *Soc. chir. (Alger)*, 5 juillet, 1952.
238. Merle D'Aubigné et Lassner, *Rev. Praticien*, 1952, **2**, 19.
239. Brunel et Ribstein, *Pr. méd.*, 1953, **61**, 820.
240. Chedid et Farjallah, *Journées médicales (Beyrouth)*, 13/16 nov., 1952.
241. Marquezy, Schrub et Leveau, *Arch. franç. pédiatrie*, 1953, **10**, 720.
242. Sorel, Bardier, Rieunau, Auban et Dalous, *Pr. méd.*, 1954, **62**, 89.
243. Aoustin, Gaspard et Muhlethaler, *Anesthésie et Analgésie*, 1952, **9**, 550.
244. Janbon, Bertrand, Salvaing, Ribstein et Fournier, *Pr. méd.*, 1953, **61**, 820.
245. Martin, *ibid.*, 1953, **61**, 84.
246. Mollaret, Bastin, Pocardalo et Besancon, *Bull. mém. soc. méd. hôp. (Paris)*, 1952, **68**, 381.
247. Puyuelo, Devilla et Ronfle, *Soc. franco-vietnamienne sci. biol.*, 29 avril, 1953.
248. Aoustin, *Gynécol. et obstét.*, 1953, **5**, 30.
249. Grasset, Laborit, Malinas et Gauthier, *Gynécol. et obstét.*, 1953, **5**, 89.
250. Rouchy, *Pr. méd.*, 1953, **61**, 1601.

LES AMINES DÉRIVÉES DE LA PHÉNOTHIAZINE

251. Lacomme, Laborit, Chabrun, Boreau et David, *Gynécol. et obstét.*, 1952, **4**, 643.
252. Laugier, *Bull. soc. franç. dermatol. syphil.*, 1953, 341.
253. Cleuet, *L'écho méd. du Nord*, 1953, **24**, 254.
254. Broglie, Jorgensen et Voss, *Arztl. Wschr.*, 1953, **8**, 1148.
255. Perpère, *Bull. soc. méd. (Paris)*, 1952, 181.
256. Pellerat et Teichner, *J. méd. Lyon*, 1953, **34**, 611.
257. Teighner, *Thèse de médecine, Lyon* (1953).
258. Harvier et Perrault, *Rev. Praticien*, 1953, **3**, 2.476.
259. Perrault et Klotz, *Thérapie*, 1952, **7**, 483.
260. Wiselogle, *Survey of Antimalarial Drugs*, 1941-45, p. 699-700.
261. Mitchell, Arnold et Chinn, *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1952, **41**, 472.
262. Polemann, *Arzneimit.-Forsch.*, 1951, **1**, 211.
263. Rioux, *Montpellier méd.*, 1953, **48**, 51.
264. Walker, Kay et Porter, *J. Amer. pharm. Ass., Sci. Ed.*, 1951, **40**, 432.
265. Courmont et Deries, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, **145**, 335.
266. Youmans, Doub et Youmans, *The Bacteriostatic Activity of 3,500 Organic Compounds for Mycobacterium tuberculosis* Var. *Hominis*, Review No. 4, 355 (1953).
267. Fabricant, *Amer. J. med. Sci.*, 1950, **220**, 464.
268. Halpern et Walthert, *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1945, **139**, 402.
269. Reuse, *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, **3**, 174.

Correction.

THE LEUCOCYTE RESPONSE IN THE RABBIT TO PYROGEN FROM *PROTEUS VULGARIS*

PART I. MONONUCLEAR AND TEMPERATURE RESPONSES

BY MARY DAWSON AND J. P. TODD

This Journal, 1954, **6**, 317.

TABLE II, page 319, column 1, for L read T and for T read L.