

Zeitschrift: Archives des sciences [1948-1980]
Herausgeber: Société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève
Band: 13 (1960)
Heft: 3

Artikel: Pharmacodynamie critique et expérimentale de la morphine : action analgésique et association à des substances d'effet neurovégétatif
Autor: Fleury, Clément
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-738505>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 21.12.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

PHARMACODYNAMIE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE LA MORPHINE

Action analgésique et association à des substances
d'effet neurovégétatif

PAR

Clément F. FLEURY

SOMMAIRE

	Pages
SOMMAIRE	261
CHAPITRE PREMIER. — <i>Mécanisme de l'action analgésique de la morphine. Observations et hypothèses</i>	263
A. Aspect chimique	263
Théorie structurale	263
B. Aspect biochimique	264
1. Recherche des lieux d'accumulation de la morphine	264
2. Théorie métabolique et enzymatique	264
C. Aspect électroencéphalographique	265
D. Aspect endocrinologique	265
1. Rôle des surrénales	265
2. Rôle de l'hypophyse	265
3. Rôle de la thyroïde	265
E. Aspect neurophysiologique	266
Théorie excito-dépressive	266
F. Aspect pharmacologique	268
Théorie antispasmodique	268
Théorie des médiateurs neurovégétatifs	269
Histaminergie. Tryptaminergie. Adrénergie. Cholinergie (voir Chapitre II).	
CHAPITRE II. — <i>Arguments en faveur de la théorie cholinergique de l'analgésie morphinique</i>	272
A. Effets cholinergiques propres de la morphine	272

	Pages
B. Inhibition de la cholinestérase par la morphine, les morphiniques et autres analgésiques	273
C. Synergie par les anticholinestérasiques	276
Esérine. Néostigmine	276
D. Synergie par les vagomimétiques du type choline	276
E. Synergie par les sympatholytiques	277
F. Antagonisme par les sympathomimétiques	278
G. Antagonisme par les parasympholytiques	278
H. Action inhibitrice des parasympholytiques sur le phénomène de Straub (dû à la morphine) chez la souris	281
1. Définition des conditions expérimentales	282
2. Effet de diverses substances atropiniques	285
3. Cas de la strychnine	286
 CHAPITRE III. — <i>Potentialisation de l'analgésie morphinique par l'APNB</i>	 287
A. Technique expérimentale utilisée	288
B. Expérimentation proprement dite	289
1. Expérimentation avec la morphine et les morphiniques	289
Détermination de la dose analgésique + 33%	289
2. Expérimentation avec l'APNB	290
a) Détermination de la valeur analgésique propre de l'APNB	291
b) Association d'APNB à la morphine et aux morphiniques	291
c) Résultats	295
C. Conclusions	296
 CHAPITRE IV. — <i>Propriétés antinicotiniques de l'APNB</i>	 297
A. Action de l'APNB sur la pression artérielle et les médiateurs de la vasomotricité chez le lapin et le chien	297
B. Action protectrice de l'APNB contre l'intoxication mortelle de la souris par la nicotine	297
C. Conclusions	298
 DISCUSSION ET CONCLUSIONS	 298
RÉSUMÉ. SUMMARY	299
BIBLIOGRAPHIE	300

CHAPITRE PREMIER

**MÉCANISME DE L'ACTION ANALGÉSIQUE
DE LA MORPHINE****Observations et hypothèses**

La suppression ou l'atténuation de la douleur chez le malade ou le traumatisé, préoccupation constante du clinicien, est obtenue par les analgésiques dont la morphine est le type. Douleur et analgésie impliquent l'intervention de nombreux processus, mal connus pour la plupart, c'est pourquoi les opinions pessimistes de Krueger [204] ou de Beckett [15] ne sauraient nous étonner.

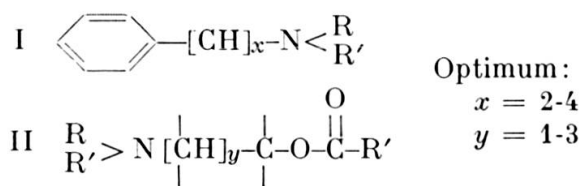
Du fait de la complexité de cette question, nous avons jugé utile d'examiner quelques hypothèses et observations relatives à l'action analgésique de la morphine. Bien que les observations, effectuées par des auteurs appartenant à des disciplines différentes, n'apportent que des données encore fragmentaires, nous retiendrons celles capables d'étayer la théorie que nous proposerons.

A. ASPECT CHIMIQUE.

Théorie structurale.

Différentes fractions de la molécule de morphine ont été considérées comme « groupement actif » analgésique [214, 250, 262, 345, 287, 218, 121]. L'analyse structurale détaillée a permis la synthèse d'analgésiques plus puissants que la morphine, par exemple le Palfium (dextromoramide) cinq fois plus actif [182].

Nous relevons l'opinion de Schüler et coll. [290] qui admettent une relation entre la réponse analgésique et le système nerveux autonome, comme le montre la formule de constitution de la plupart des analgésiques. Celle-ci comprend en effet deux moitiés, reliées en général par le même azote aminé dans la même molécule, l'une sympathomimétique (I), l'autre parasymphatomimétique (II).



Optimum:

$x = 2-4$

$y = 1-3$

 $>\text{C} = \text{N}\text{---}\text{H}$ analogue à $>\text{C}=\text{O}$

Cette constatation, spécialement intéressante, nous montre la *dualité d'action de la morphine aux deux pôles du système neuro-végétatif*, dualité, qui, à notre avis, constitue la grande valeur de la morphine, comme d'ailleurs celle du Bellergal.

B. ASPECT BIOCHIMIQUE.

a) Recherche des lieux d'accumulation de la morphine.

Divers auteurs ont étudié la concentration du cerveau après administration de morphine « normale » [188, 189, 79] ou marquée au C^{14} [233, 246].

Si l'on en compare la teneur à celle d'autres organes on s'aperçoit qu'il y en a relativement très peu [233] par rapport au foie, aux reins, aux muscles, etc. [189].

Il n'y a pas lieu de s'étonner de ces observations et nous insistons sur le fait que *la concentration de médicaments n'est pas nécessairement parallèle à leur effet pharmacologique in situ* comme on semble le postuler, postulat en général valable dans le cas de substances physiologiques.

b) Théorie métabolique et enzymatique.

(à l'exception de la th. cholinestérasique).

De nombreux analgésiques, dont la morphine, inhibent divers phénomènes enzymatiques, respiratoires ou autres [3, 187, 141, 296, 324].

On a encore supposé un blocage de métabolites tels qu'acides aminés [262].

Il est certain que *cette théorie jouera un grand rôle* lorsqu'on aura identifié les chaînons métaboliques et les enzymes qui parti-

cipent à la douleur et l'analgésie. Pour l'instant, nous n'en sommes qu'aux prémisses.

C. ASPECT ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUE.

On peut classer la morphine parmi les agents « synchronisants » [16, 129, 249] avec l'atropine et la scopolamine, mais opposée à l'acétylcholine, à l'adrénaline et à l'amphétamine [28].

Par ce procédé nous ne pouvons toutefois obtenir qu'une information globale de l'activité dans certaines régions du cerveau. Il nous intéresserait davantage de *connaître l'activité fonctionnelle d'une zone limitée*. L'emploi de microélectrodes *in situ* fournira des éléments utiles.

D. ASPECT ENDOCRINOLOGIQUE.

1. *Rôle des surrénales.*

Jacob et Szerb [180, 181] ont démontré que l'acétate de cortisone produit, chez la souris, une thermoanalgésie que l'on retrouve après surrénalectomie. La desoxycortone augmente l'action analgésique de la morphine [336]. Les surrénales jouent également un rôle dans l'analgésie, par la production d'adrénaline (voir plus loin).

On sait que *l'on peut considérer les surrénales comme des ganglions autonomes*.

2. *Rôle de l'hypophyse.*

La morphine stimule fortement la sécrétion de corticotrophine [31], qui serait véritablement à l'origine de l'analgésie [224], car elle procure en effet une certaine insensibilité [180].

Selon Zauder [347] la corticotrophine serait le médiateur analgésique de l'adrénaline, puisque l'hypophysectomie empêche cette action et que la cortisone la produit à elle seule.

Quel que soit son rôle exact, on peut admettre que *la corticotrophine représente l'un des chaînons de l'analgésie*.

3. *Rôle de la thyroïde.*

Sung et Way [315] ont prouvé son rôle, mais il semble de peu d'importance ou plutôt capable d'expliquer les différences de sensi-

bilité individuelle observées en clinique, variations en rapport avec l'intensité du fonctionnement de la glande. La thyroxine produit en effet une augmentation de la toxicité de la morphine [315] et une diminution de son excrétion [267].

Nous ajouterons à ces rubriques le rôle du *foie* qui dégrade la morphine et dont la lésion en prolonge par conséquent l'action. Sa destruction dans cet organe est inhibée par la néostigmine [200, 201] que nous retrouverons plus loin.

E. ASPECT NEUROPHYSIOLOGIQUE.

Théorie excito-dépressive.

Depuis Cl. Bernard [17], on sait [9] que la morphine exerce des effets soporifiques et excitants; Tatum et coll. [318] le confirment en admettant une double action par coexistence de dépression et de simulation.

Pour Baudoin [14] les analgésiques agissent en déprimant le centre de la douleur.

Mais où se trouve situé le ou les centres en question? Nous ne le savons pas encore d'une façon certaine. Aussi examinerons-nous séparément les différents étages vraisemblablement intéressés dans le processus analgésique.

Niveau cortical.

Amsler, cité et confirmé par Hoff et Wermer [165], parle d'un effet cortical. Afin de compléter ces données, nous avons recherché l'effet de la morphine sur l'excitation de la souris traitée par l'amphétamine (technique: voir plus loin). Enregistrement à l'audiovibrographe [312]. La morphine (20 mg/kg s.c.), pourtant excitante chez cet animal, s'oppose à l'agitation psychomotrice de l'amphétamine (10 mg/kg s.c.). L'examen des enregistrements nous montre en effet qu'il ne subsiste que trois dixièmes de l'activité des témoins.

En confirmation de notre expérience on admet chez l'homme que la morphine *déprime les zones corticales.*

Niveau basal.

On suppose à ce niveau une *stimulation des structures inhibitrices* de la transmission et de la perception de la douleur.

La morphine qui est à la fois analgésique, hypnotique, dépresseur du métabolisme [4, 213] et hypothermisante [134], agit principalement dans cette région.

A l'aide du motographe électromagnétique [311], nous montrons que la morphine (5 mg/kg s.c.) inhibe l'excitation coraminique (150 mg/kg s.c.) chez le cobaye. Il ne subsiste en effet qu'une agitation de un huitième par rapport aux témoins; cet alcaloïde déprime donc les centres basaux.

Niveau bulbaire.

La morphine *augmente le réflexe vagal* respiratoire [71] au niveau du pont qui normalement l'inhibe [36, 88, 89, 278], ce qui explique le fait connu depuis longtemps qu'elle ralentit le rythme respiratoire [337, 95, 235, 338, 142, 260, 210].

On sait aussi que cet alcaloïde provoque chez l'homme et le chien des nausées et des vomissements [225, 213]. Or, il existe d'étroites relations anatomiques [229] ou fonctionnelles [284] entre le centre du vomissement et le noyau du vague ou la substance réticulée médullaire [325].

Le myosis morphinique peut être imputé à une action bulbaire [264, 265, 157, 193]. On obtient parfois une mydriase par de fortes doses [193] ou chez diverses espèces animales [204], par action prédominante sur les centres sympathiques.

Niveau médullaire.

La moelle est excitée comme en témoigne le phénomène de Straub chez la souris [155].

Si l'on admet que la morphine affecte les synapses [289] d'une façon égale, les réflexes polysynaptiques seront d'autant plus touchés que le nombre de synapses sera élevé [78, 169, 343, 222] (interruption interneuronale [289]). Certains réflexes sont augmentés, d'autres diminués [170].

La morphine intervient donc à tous les niveaux soit comme dépresseur soit comme excitant. Cependant, en général les zones cérébrales supérieures sont déprimées, les inférieures excitées; l'action globale dépendra de l'importance relative des différents étages du cerveau, en particulier du cortex, elle-même déterminée par le rang phylogénique de l'espèce animale considérée.

Il apparaît que *la morphine agit spécialement au niveau basal et bulbaire où siègent la plupart des centres de la vie neurovégétative.*

Des théories qui précèdent nous retenons celle « chimique » de Schüler sur la présence de deux fractions dans la molécule de morphine (l'une parasympathomimétique, l'autre sympathomimétique). La théorie « enzymatique » permet de concevoir au niveau des synapses, non seulement l'intervention de la cholinestérase, mais encore celle d'autres phénomènes enzymatiques liés au métabolisme général et dont nous ne connaissons pas encore tous les éléments. Les observations « électroencéphalographiques » établissent deux classes de médicaments où la morphine voisine paradoxalement avec l'atropine et la scopolamine, tandis que l'acétylcholine se trouve dans la catégorie opposée avec l'adrénaline. Du point de vue « endocrinologique » l'analgésie fait intervenir l'axe hypophyso-surrénalien et la surrénale peut être considérée comme un ganglion autonome. Enfin, en « neurophysiologie » on admet que les effets de l'alcaloïde sont particulièrement importants au niveau basal et à l'étage bulbaire où sont situés les centres de la vie neurovégétative.

En somme, avant d'aborder les théories plus spécialement pharmacologiques, nous pouvons conclure de cet aperçu qu'il ne manque pas d'arguments probants en faveur de l'intervention de la morphine, dans sa fonction analgésique, sur le système neurovégétatif.

F. ASPECT PHARMACOLOGIQUE.

Théorie antispasmodique.

L'effet antispasmodique est lié à l'action analgésique comme l'ont remarqué Lévy et Tchoubar [218] et en accroît l'action [241]. D'ailleurs la morphine potentialise l'action de la papavérine [226].

Il convient d'ajouter cependant que l'effet papavérinique peut fausser l'interprétation des résultats obtenus à l'épreuve de l'analgésie [111]. Cette observation s'opposerait à la théorie si nous ne savions pas que la papavérine, par elle-même, est faiblement analgésique [242, 91].

Il résulte de ces faits que *la propriété antispasmodique fait partie du cortège des propriétés mineures qui accompagnent le pouvoir analgésique.*

Théorie des médiateurs neurovégétatifs.

L'argumentation nous paraît serrer le problème de plus près. On a dû établir une classification arbitraire selon que l'on admet la prédominance de l'un ou l'autre des médiateurs du système neurovégétatif. Les diverses modalités sont plus vraisemblablement intriquées et la classification suivante sera nécessairement artificielle.

a) *Histaminergie.*

Certains admettent l'intervention possible de l'histamine dans la transmission de l'influx nerveux [281, 207] ou de la douleur [282]. Selon Jacob et coll. [178, 181], l'injection quotidienne d'histamine produit de la thermoanalgésie. En outre, les antihistaminiques potentialisent l'analgésie morphinique [122].

Cependant l'histamine est considérée, à juste raison, comme un produit de déchet toxique et par conséquent non physiologique; *son intervention dans des conditions normales nous semble improbable.* Nous supposerons plutôt qu'elle produit un « stress » accompagné de la libération de ses médiateurs hormonaux classiques, aux propriétés analgésiques.

b) *Tryptaminergie.*

La tryptamine est un métabolite intermédiaire de la sérotonine. Dernière venue parmi les agents neuro-hormonaux cette dernière inhiberait la transmission synaptique [234] et serait le médiateur du parasymphatique central, qu'elle bloquerait à forte dose en produisant de l'excitation.

La théorie de l'inhibition de la monoamino-oxydase en est le corrolaire, car ce ferment participe aux transformations de la sérotonine. L'iproniazide, inhibiteur de la monoamino-oxydase [268, 269, 330], ferait disparaître les douleurs de l'angor [38].

Cette hypothèse est à étayer plus solidement et demeure ouverte aux observations ultérieures.

c) *Adrénergie.*

C'est une des interprétations les plus importantes et on l'oppose souvent à tort à la théorie cholinergique. Toutes deux ne représentent-elles pas en somme les deux pôles de l'action du système neurovégétatif?

On a constaté que les sympathomimétiques, dont l'adrénaline, administrés par différentes voies, élèvent le seuil de la douleur [327, 348, 191, 132, 133, 174, 175, 148, 140, 217, 180, 347, 86, 277, 275].

Etant donné la liaison étroite entre les propriétés analgésique et hyperglycémiantes de la morphine [171, 230, 310, 172, 23, 216, 333, 192], des isomères d- et l- de la méthadone [326] ou des sympathomimétiques du groupe du catéchol [215], il est logique d'admettre que l'adrénaline, déjà hyperglycémiant [21, 230], est aussi analgésique. Raisonement d'autant mieux fondé que la surrénalectomie diminue l'analgésie produite par la morphine ou divers morphiniques [23, 148, 96, 140, 317].

Les produits qui inhibent la décomposition de l'adrénaline sont aussi analgésiques [37].

L'analgésie serait donc due, en partie du moins, à la libération d'adrénaline par les surrénales sous l'action de la morphine [21, 230].

Vogt [323] a prouvé l'existence de sympathine (adrénaline + noradrénaline) au niveau des centres encéphaliques, diencéphale et mésencéphale, et a établi que la morphine en provoque la diminution. On peut s'étonner pourtant que la diminution du « médiateur analgésique », provoquée par la morphine, soit invoquée par les tenants de la théorie adrénergique.

Darrow et Gellhorn [55] ont démontré que l'adrénaline diminue l'excitabilité réflexe du système autonome (stimulation du thalamus) et que l'adrénaline et la noradrénaline inhibent les synapses [234]. Or, l'effet inhibiteur de l'adrénaline sur les synapses [234] n'exclut pas une transmission cholinergique des influx nerveux centraux et un blocage par un excès d'acétylcholine, aboutissant à l'analgésie.

A l'encontre de la conception adrénergique encore fragile, divers auteurs (voir plus loin, p. 278) ont démontré l'effet « antianalgésique » de l'adrénaline et des sympathomimétiques en général. Miller et coll. [247] de leur côté n'observent pas de diminution du seuil de l'analgésie morphinique après surrénalectomie.

On a trouvé un décalage notable entre les doses de morphine hyperglycémiantes, très élevées, celles analgésiques et celles capables de mobiliser la « sympathine », qui sont très inférieures aux doses analgésiques.

Pour Bodo et coll. [23] et Slaughter et Gross [310], la production d'adrénaline par les surrénales sous l'action de la morphine

est un phénomène *cholinergique*: l'adrénaline exerce d'ailleurs une action anticholinestérasique de l'ordre de celle de la morphine [127].

Pour Jacob [176], l'aspect qualitatif du problème n'est pas simple, car il est loin d'être certain que l'analgésie par l'adrénaline soit comparable à celle provoquée par la morphine. L'adrénaline est surtout connue par ses propriétés stimulantes centrales et classiquement, on admet [223] qu'une élévation de l'état d'excitation centrale est tout aussi capable d'entraîner un déficit global d'une fonction nerveuse qu'une dépression de cet état. C'est pourquoi nous ne pouvons croire que cette théorie explique l'ensemble des phénomènes analgésiques, tout au plus ne peut-elle en représenter qu'une minime fraction. Parmi les médiateurs passés en revue jusqu'à présent, l'adrénaline a été la mieux étudiée et *son intervention dans l'analgésie est probable sans être essentielle*.

d) *Théorie cholinergique.*

Voir chapitre suivant.

CHAPITRE II

**ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA
THÉORIE CHOLINERGIQUE DE L'ANALGÉSIE
MORPHINIQUE**

Après avoir passé en revue les différentes théories proposées afin d'expliquer le mécanisme de l'analgésie, nous abordons un point de vue qui va retenir tout notre intérêt.

L'hypothèse cholinergique, soulevée indirectement en 1936 déjà [328], est non seulement étayée par un grand nombre de faits [20], mais encore largement confirmée par les travaux de Slaughter et coll. en 1939/1940 [303, 302, 304, 305] et par ceux de Frommel [99] qui l'a étendue aux barbituriques [98, 106, 107, 108, 109].

Ils attribuent, en partie du moins, l'action de la morphine à son activité anticholinestérasique et, d'une façon plus générale, à son rôle parasymphatomimétique, avec accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses qui en perturberait les fonctions, créant par là une analgésie, ou le sommeil dans le cas des barbituriques.

Les arguments en faveur de cette interprétation sont nombreux, et non uniquement d'ordre enzymatique (anticholinestérasique) comme nous le verrons ultérieurement. Ils sont capables d'entraîner la conviction.

A. EFFETS CHOLINERGIQUES PROPRES DE LA MORPHINE.

Si l'on se reporte aux effets pharmacologiques de la morphine, on constate de toute évidence que nombre d'entre eux sont du type cholinergique, pour n'en rappeler que quelques-uns :

— Action sur le bulbe et le noyau du vague (vomissement et ralentissement respiratoire); effets cardiovasculaires dépresseurs de type cholinergique, observés aussi sur le cœur de grenouille isolé [45]; sensibilisation du centre vagal [154] (renforcement de l'action cardio-inhibitrice du sinus carotidien).

- Effets analgésique, hypnotique et hypothermisant dont Frommel et coll. [160, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 98, 116, 117, 119] ont montré les relations avec la cholinergie.
- Action anticholinestérasique, bien que faible (voir plus bas) ainsi que synergie avec de nombreuses substances cholinergiques ou antagonisme avec des sympathomimétiques tels qu'adrénaline [142, 24].
- Propriétés hyperglycémiantes, pouvant également être invoquées en faveur d'une action cholinergique de la morphine. En effet, l'hyperglycémie est aussi provoquée par l'acétylcholine, la choline, l'ésérine [26] ou la pilocarpine [25] ainsi que le manganochlorure d'acétylcholine [8]; de plus, l'atropine contrecarre cette action de l'acétylcholine [26].
- Myosis, dont l'observation est classique.

Ainsi, les propriétés parasymphomimétiques de la morphine [71] sont manifestes.

B. INHIBITION DE LA CHOLINESTÉRISE PAR LA MORPHINE, LES MORPHINIQUES ET AUTRES ANALGÉSIIQUES.

On admet une inhibition de la cholinestérase par différents analgésiques [124, 125, 179], en particulier la morphine [20, 184, 274, 273, 205, 69, 127, 185, 57, 302, 304, 73, 342, 6, 344, 160, 115, 244, 64, 59, 146, 346,] ou les morphiniques [56, 58, 60, 61, 70, 32, 74, 137, 152].

Parmi les sortes de cholinestérases étudiées, on trouve celle du cerveau [20, 274, 205, 342, 146] et surtout la cholinestérase sérique. Or, on [61] a objecté que l'effet inhibiteur de la morphine sur la cholinestérase sérique du cheval, par exemple, ne jouerait qu'un rôle secondaire dans la potentialisation de l'acétylcholine par ces substances. De la Lande et coll. [209] étudient l'influence de la morphine sur la synthèse de l'acétylcholine dans le tissu cérébral du rat et constatent une inhibition, mais non dans les extraits acellulaires de ces mêmes tissus; ils en concluent que le métabolisme de l'acétylcholine pourrait être intimement lié à la morphine mais nient une action plus générale sur la base de la non-action de la fluostigmine; nous verrons plus loin la faible valeur de cet argument.

L'ensemble des travaux de Frommel, publié en 1951 dans les *Actualités Pharmacologiques* [99], se résume essentiellement ainsi:

Action de la morphine et des morphiniques sur la cholinestérase.

In vitro:

Aucun des alcaloïdes examinés n'a d'influence sur la cholinestérase sérique du cheval [237].

In vivo:

Aucune action n'est observée [237], les modifications éventuelles sont sans relation avec l'effet analgésique.

Frommel conclut en disant: « Nous serions en droit de nier le rôle actif de la cholinergie dans le mécanisme de l'analgésie si Slaughter n'avait pas montré que la néostigmine renforce l'effet analgésique de la morphine. Notre échec s'explique par le fait que nous avons exploré l'effet des alcaloïdes de l'opium sur la cholinestérase *sérique* alors que le nœud du problème est ailleurs et que vraisemblablement c'est au niveau du diencephale que se passent les phénomènes les plus importants ».

La morphine inhibe la cholinestérase spécifique [64] de préférence à la pseudocholinestérase [238, 11] dont l'action est non spécifique [259]. Or, l'enzyme du cerveau est en majeure partie de la cholinestérase spécifique (« vraie cholinestérase ») [238, 239, 259, 11], qui joue un rôle principal dans la transmission synaptique, en particulier au niveau des ganglions sympathiques et du cerveau [252, 253, 254, 255, 256, 258, 285, 331, 65]. Quant à la pseudocholinestérase, bien qu'elle soit peu importante pour l'hydrolyse *in vivo* de l'acétylcholine [149], quelques auteurs [197, 65] admettent cependant son intervention dans la transmission synaptique.

Il faut pourtant constater que la morphine est un anticholinestérasique faible [27, 316], ce qui autorise certains [288] à nier son intervention dans les phénomènes cholinergiques. Enfin, pour Shaw et coll. [295], il n'y a pas de parallèle entre l'action anticholinestérasique et certaines actions cholinergiques.

L'argument critique paraissant le plus probant, et pourtant erroné, est invoqué en particulier par Szerb [316], Heymans et coll. [163] et de la Lande et coll. [209]: la fluostigmine et ses analogues, qui sont de puissants inhibiteurs de la cholinestérase [22], n'ont

pas d'effet sur l'analgésie morphinique [270, 211, 212] ni d'action cholinergique [163, 236, 198]. A notre avis, ce n'est pas étonnant puisque ces substances bloquent électivement la *pseudocholinestérase* [150, 162, 63, 211] dont on a vu le rôle négligeable dans ces phénomènes.

D'ailleurs la situation particulière d'un anticholinestérasique de ce type, l'éthylpyrophosphate [30], étudié à l'Institut de Thérapeutique (expériences inédites) semble nous prouver que l'inhibition de la cholinestérase ne joue qu'un rôle mineur dans la pharmacologie de ces inhibiteurs.

En effet, 10-20 mg/kg s.c. d'atropine ne modifient guère sa DL50 pour la souris (env. 3 mg/kg s.c.), tandis que la toxicité de la néostigmine (DL50=env. 0,3 mg/kg s.c.) est nettement contrecarrée par l'atropine.

D'autres arguments en opposition à la théorie cholinergique ne sont pas plus convaincants. Par exemple, Knoll et coll. [195] excluent une action anticholinestérasique dans l'analgésie d'après leur observation indiquant que l'activité de la cholinestérase corticale reste inchangée après traitement par l'association « morphine-néostigmine », tandis que l'analgésie est potentialisée; nous faisons remarquer que les auteurs n'ont pas examiné ce ferment à la base du cerveau, région à notre avis plus importante que le cortex dans ce phénomène.

Pour Jacob [176], l'action anticholinestérasique n'est pas nécessaire à l'analgésie, car il existe des cas de synergie de la morphine par des produits non anticholinestérasiques tels que la pilocarpine [270], le manganochlorure d'acétylcholine [97, 99], la choline [199], tandis que le triéthylphosphate n'a pas d'action. En outre, il n'a jamais été établi que pendant l'analgésie morphinique il y ait une accumulation d'acétylcholine à un endroit quelconque de l'organisme [176].

Il n'est donc pas certain que la morphine et les morphiniques ne soient analgésiques que par une action anticholinestérasique. L'intervention d'autres phénomènes cholinergiques demeure possible.

Afin de nous faire une opinion mieux fondée, nous allons rechercher les effets éventuels de synergie par des substances anticholinestérasiques. Ce sont les *contre-épreuves in vivo* de Frommel.

Les premières expériences analgésiques effectuées à l'Institut de Thérapeutique ont été conduites selon la méthode de D'Amour-

Smith [53] et de Gross [139] modifiée [75]. La méthode électro-dentaire chez le cobaye [276, 110] (voir plus loin p. 288), introduite plus récemment ne concerne que nos propres essais dont nous donnerons les chiffres plus loin.

C. SYNERGIE PAR LES ANTICHOLINESTÉRASIQUES.

a) *Esérine* (physostigmine)

Cet inhibiteur puissant de la cholinestérase, est connu comme tel depuis longtemps [120, 221, 77, 5]. La synergie est démontrée par de nombreux auteurs dans l'analgésie morphinique [94, 118, 270, 123, 211], ainsi que dans l'anesthésie générale [126, 261], locale [286, 54] et dans d'autres cas encore [300].

On peut objecter aux conclusions, que l'évérine modifie la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [135], du cerveau [138] et de la cornée [136], et qu'elle élève par elle-même le seuil analgésique [94], ce qui peut laisser croire [123] à l'absence de relation entre la synergie observée et une action sur la cholinestérase.

b) *Néostigmine* (prostigmine).

C'est un autre inhibiteur de la cholinestérase [5]. Les mêmes effets de synergie ont été trouvés par de nombreux auteurs, soit en clinique [1], soit expérimentalement [304, 305, 94, 44, 202, 299, 99, 118, 270, 211].

Par exemple, les expériences de Frommel et coll. ont montré une nette potentialisation en anesthésie locale (technique de Moukhtar [251]) et en analgésie (technique de « Gross » [139]).

Il est impossible de prétendre dans le cas présent où les phénomènes sont essentiellement locaux, que la néostigmine renforce l'action de la morphine parce qu'elle en diminue l'excrétion urinaire [306] ou qu'elle inhibe sa destruction par le foie [200, 201].

D. SYNERGIE PAR LES VAGOMIMÉTIQUES DU TYPE CHOLINE.

Les médiateurs de l'excitation du vague et leurs analogues augmentent-ils l'effet analgésique de la morphine et des morphiniques? Il s'agit d'un aspect différent, non enzymatique, de la même question.

La proposition se vérifie en effet, outre l'acétylcholine, avec la choline [199], le carbachol [270], la pilocarpine [270], et le manganochlorure d'acétylcholine [99] décrit pour la première fois par Frommel [97].

L'association de manganochlorure d'acétylcholine à l'alcaloïde obéit à la loi du tout ou rien. Il a donc fallu choisir les doses respectives optima. A cette posologie, la synergie est puissante avec la plupart des morphiniques examinés, l'oxycodone en particulier.

Mais diverses objections de principe peuvent être soulevées à la suite de constatations expérimentales. Par exemple: la nitrocholine, qui appartient au même groupe pharmacologique que le manganochlorure d'acétylcholine, ne modifie pourtant pas le seuil algique [275]; l'acétylcholine augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [135] ce qui pourrait expliquer simplement son action synergique sur la morphine; le carbachol, administré avec de la péthidine, accroît la teneur du cerveau en cette dernière [271], peut-être par un processus analogue à l'acétylcholine; la pilocarpine et la choline sont quelque peu anticholinestérasiques [127] ce qui nous ramène à la théorie enzymatique précédente. Enfin, de petites doses de choline libèrent partiellement la morphine d'une liaison qu'elle semble contracter normalement avec les albumines du sérum et qui en diminue l'activité [196], libération qui expliquerait son rôle favorable dans l'analgésie morphinique.

En somme, la théorie vagale semble fragile, mais il n'en demeure pas moins que la grande majorité des vagomimétiques associés à la morphine ou à des morphiniques exercent un effet de synergie.

E. SYNERGIE PAR LES SYMPATHOLYTIQUES.

Différents sympatholytiques sont analgésiques [29]. David et coll. [62] ont signalé que les alcaloïdes deshydrogénés de l'ergot, administrés à des doses isolément inactives, augmentent l'action analgésique de l'isométhadone et de la morphine chez le rat. La tolazoline (Priscol) et la dibénamine ont aussi le même effet [294]. L'ergotamine diminue la sensibilité à la douleur chez le chien [191]

L'ergotamine elle-même est d'ailleurs anticholinestérasique [127, 283] et sensibilise le cœur de grenouille à l'action de l'acétylcholine [221].

F. ANTAGONISME PAR LES SYMPATHOMIMÉTIQUES.

La morphine et l'adrénaline sont antagonistes dans leur action décolorante du bleu de méthylène [3] et dans d'autres phénomènes [142, 24].

Wolff et coll. [340] ont montré que l'injection d'adrénaline diminue considérablement le seuil analgésique de la morphine. Or, la douleur apparaît comme un phénomène sympathique si l'on tient compte de la dilatation des pupilles [7] de l'hypertension, etc., qui accompagnent une douleur aiguë; elle se comporte donc comme un sympathomimétique envers la morphine [340], la douleur diminue effectivement le seuil de l'analgésie morphinique, donnant ainsi une base scientifique à une observation commune depuis Hippocrate [339].

Milosevic [248] conclut aussi que non seulement l'adrénaline n'est pas analgésique comme on le prétend, mais qu'elle réduit la puissance analgésique de la morphine.

Isbell [173] et al. [332] ont signalé que l'effet antagoniste de l'adrénaline s'obtient lorsqu'on injecte l'adrénaline non pas avant la morphine, mais au moment de l'élévation maximum du seuil analgésique produite par cette dernière.

Jacob [176] chez la souris, observe enfin que les doses « analgésiques » d'adrénaline injectées un quart d'heure après celles sous-cutanées de morphine, diminuent considérablement l'effet de l'alcaloïde. A sa connaissance, aucun phénomène de synergie n'aurait été signalé.

Frommel et ses élèves ont démontré de leur côté [99, 208] l'existence d'un effet antagoniste de l'éphédrine sur l'analgésie de l'hydromorphone.

G. ANTAGONISME PAR LES PARASYMPATHOLYTIQUES.

L'atropine, considérée comme le parasympatholytique type, contrecarre nombre d'effets de la morphine, dont elle constitue même l'antidote [279] ou vice versa [19, 48, 10, 280]. Ses effets antagonistes s'exercent sur l'intestin [186, 322], sur la diminution de la tension artérielle ou de la respiration [161], ce qui incita Brown-Sequard [33] à préconiser l'emploi simultané en clinique de la morphine et de l'atropine.

Il faut cependant noter que l'atropine ne paralyse pas seulement le parasymphatique, mais aussi la partie motrice du sympathique [12], et certaines actions de l'adrénaline [46], de même qu'elle ne contre-carre pas toutes les actions de l'acétylcholine [46].

Pour Wramner [341], l'action de l'atropine se manifeste par une annulation de l'effet potentialisateur de la néostigmine et de l'ésérine.

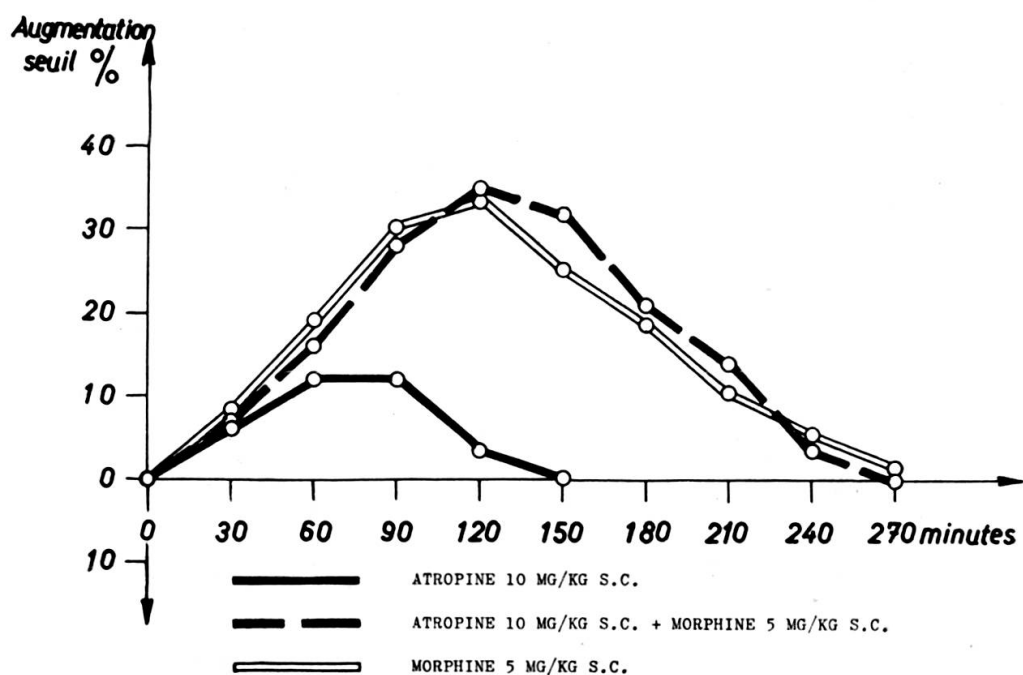


Fig. 1.

Association de morphine (5 mg/kg s.c.)
à 10 mg/kg s.c. d'atropine.

Son effet sur l'analgésie morphinique semble varier selon les doses administrées. Aux faibles doses l'atropine diminue l'action de la morphine et des morphiniques [304, 44, 212, 177].

Jacob [176] constate que la dose analgésique 50% (mg/kg s.c.) de morphine s'élève de 11,2 à 22 en présence d'atropine.

Il en est de même pour l'analgésie due à l'hydromorphone, mesurée par la méthode de « Gross » ainsi que pour l'anesthésie locale, comme l'ont démontré Frommel et des élèves [208, 99, 203].

Il nous a paru utile de compléter ces observations par l'expérimentation d'après la méthode électrodentaire (voir méthode p. 288),

d'où il résulte que l'atropine et la scopolamine, faiblement analgésiques par elles-mêmes, diminuent relativement l'analgésie morphinique (analyse de la courbe par planimétrie).

La synergie constatée par certains [194] s'expliquerait, à notre avis, par le fait qu'ils ont négligé de tenir compte dans leurs calculs de l'effet analgésique propre à l'atropine.

Cet effet, pourtant évident d'après les données expérimentales [194], est nié parfois [44]. Nous confirmons ici l'effet antagoniste

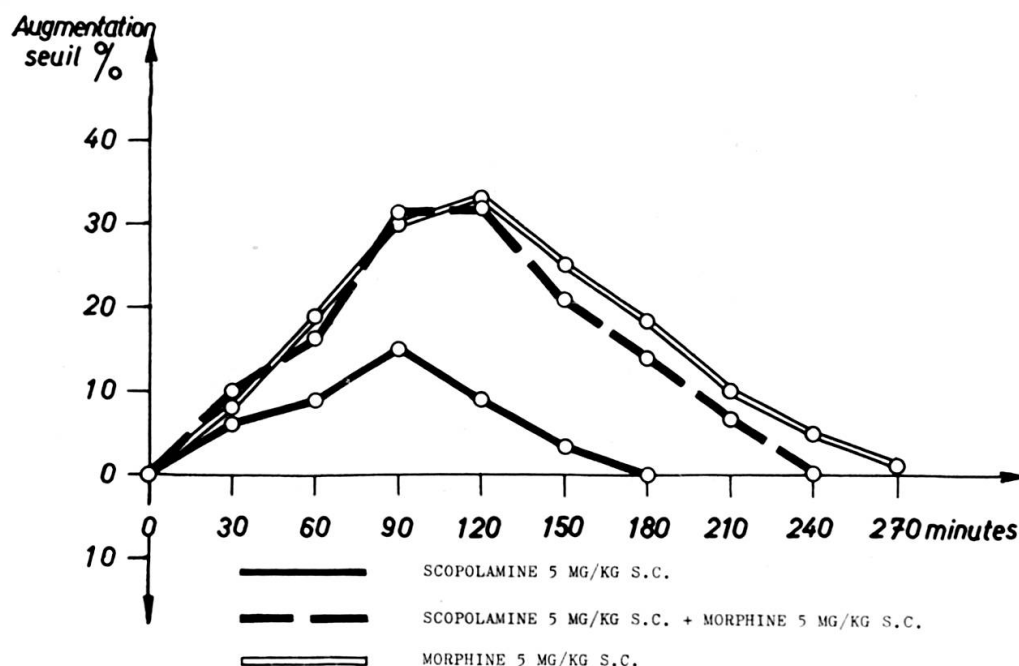


Fig. 2.

Association de morphine (5 mg/kg s.c.)
à 5 mg/kg s.c. de scopolamine.

de l'atropine. La différence entre les valeurs planimétriques expérimentale et celle calculée est de -12 (voir plus loin détail des calculs, page 295).

La scopolamine est en général plus active que l'atropine, comme le prouvent les observations de Keil et Kluge [190] et les nôtres [92] sur le phénomène de Straub chez la souris.

Certains [208, 203] ont montré que la scopolamine n'a pratiquement pas d'effet analgésique [44, 307] (cela n'a pas été confirmé par nos expériences effectuées selon la méthode électrodentaire

(fig. 2)). On constate en effet que la scopolamine est faiblement analgésique par elle-même et contrecarre l'analgésie morphinique. Frommel et ses élèves ont d'ailleurs constaté que la scopolamine s'oppose à l'analgésie de l'hydromorphone [208, 99, 203] ainsi qu'à l'anesthésie locale produite par cette dernière. La même conclusion ressort des protocoles publiés par Heinroth [156].

La différence entre les valeurs planimétriques expérimentale de l'association et celle calculée est de -24 (voir plus loin détail des calculs, p. 295).

Pourtant Lecannelier et ses collaborateurs [212] observent (contrairement à l'atropine) une synergie entre la scopolamine et la morphine [194].

En *conclusion*, nous pouvons dire que l'atropine, en bloquant la vagotonie, diminue l'effet analgésique des substances morphiniques et de la morphine. Il en est de même pour la scopolamine.

Cette conclusion semblera paradoxale au clinicien qui observe un effet favorable de l'association morphine-atropine ou morphine-scopolamine chez son patient. En pratique il ne faut pas oublier l'effet papavérinique de l'atropine ni celui, sédatif, de la scopolamine sur le système nerveux central, qui potentialisent cliniquement l'effet de la morphine. De plus, dans notre expérimentation, il s'agit d'une analgésie, tandis qu'en clinique il s'agit de calmer une douleur déjà présente (antalgie).

Il nous est donc permis de dire que la parasympathotonie est un des mécanismes d'action de l'analgésie et que cette action est véritablement active. Comme une parasympathotonie active ne peut exclure les relais diencephaliques de la vie neurovégétative, il faut admettre que ces centres sont sensibles au couple acétylcholine/cholinestérase.

H. ACTION DES PARASYMPATHOLYTIQUES SUR LE PHÉNOMÈNE DE STRAUB (DU A LA MORPHINE) CHEZ LA SOURIS.

Pour confirmer encore s'il était nécessaire, cette notion de l'antagonisme entre la morphine et l'atropine, la scopolamine ou les ammoniums quaternaires, nous avons effectué de nombreuses expériences chez la souris morphinisée manifestant le phénomène de Straub.

On sait depuis Straub [313] que la souris intoxiquée par la morphine redresse sa queue d'une façon particulièrement caractéristique; à tel point, que ce phénomène a été proposé pour la mise en évidence, puis le dosage de la morphine [159, 231, 319, 320, 190, 183, 321].




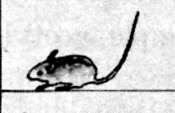
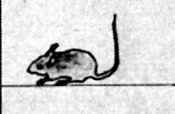


Ce procédé était donc tout indiqué pour « doser » l'activité résiduelle de la morphine administrée à des animaux ayant reçu une substance antagoniste ou présumée telle. Certains ont d'ailleurs émis l'hypothèse de l'existence d'un parallélisme entre le phénomène de Straub et l'analgésie [190].

Il nous a fallu d'abord standardiser la méthode d'après Holten [168, 92].

A la suite de multiples essais, voici la technique telle que nous la pratiquons:

1. Définition des conditions expérimentales.

L'expérimentateur note sur des lots de cinq souris au minimum, injectées de 20 mg/kg s.c. de chlorhydrate de morphine, l'augmentation progressive de l'angle formé par la queue depuis sa position de départ et attribue le chiffre 0 pour l'horizontale, 1 pour 45°, 2 pour 90° et 3 pour 180°, avec un supplément de 0,5 pour chaque position intermédiaire.

	$\sphericalangle 0^\circ = 0$
	$\sphericalangle 22^\circ-23^\circ = 0,5$
	$\sphericalangle 45^\circ = 1$
	$\sphericalangle 67^\circ-68^\circ = 1,5$
	$\sphericalangle 90^\circ = 2$
	$\sphericalangle 130^\circ-140^\circ = 2,5$
	$\sphericalangle 180^\circ = 3$

Les observations sont faites 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 et 60 minutes après l'injection de morphine. On obtient ainsi, pour chaque souris, 8 valeurs (= 40 pour 5 souris) dont on fait la somme.

Fig. 3.

Exemple:

Souris n°	Temps (min.):							
	5	10	15	20	25	30	45	60
	Valeur correspondant à la position de la queue							
1	1	2	2	2,5	2,5	2	2	2
2	0,5	1	1	1	1,5	2	2	1,5
3	0,5	1	2	2,5	2	2,5	2,5	2,5
4	1	1	2	2	2	2	2	2
5	1	2	2	2	2,5	2,5	2	2
Total	4	7	9	10	10,5	11	10,5	10
Total général = 72,0								

Nous avons effectué cette opération sur 10 lots de 5 souris avec les résultats suivants:

Moyenne de dix lots de 5 souris = 50 animaux.

Moyennes ramenées à celle de cinq souris à:							
5	10	15	20	25	30	45	60
minutes							
2,85	7,00	9,35	10,20	10,55	11,40	11,30	10,85

Total général ramené à celui de 5 souris = 73,5. C'est ce total ramené à 5 souris que nous appellerons: *somme des témoins*.

Afin de justifier le calcul ci-dessus, nous avons comparé les résultats ainsi obtenus à ceux fournis par la méthode planimétrique en donnant artificiellement à la courbe des forces diverses ainsi que dans différentes conditions expérimentales extrêmes.

Expérience	Calculs	Planimétrie
I (témoins ci-dessus)	100%	100%
II	53%	53%
III	50%	48%
IV	27%	26%

Les différences ne sont pas considérables et sont de l'ordre des variations expérimentales. Nous adoptons le procédé par calcul qui est nettement le plus rapide.

PHENOMENE DE STRAUB

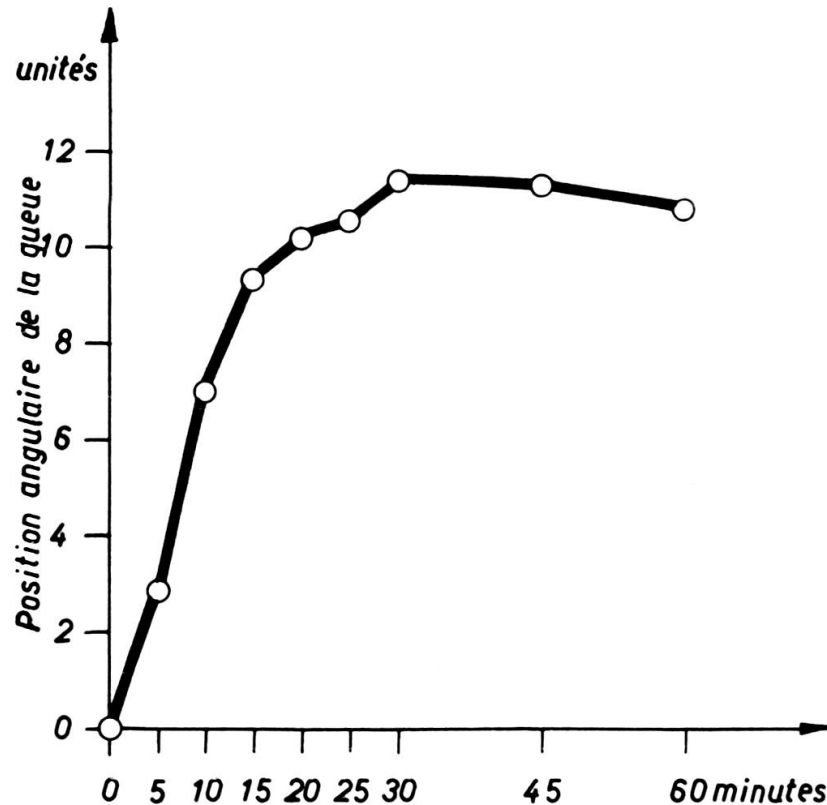


Fig. 4.

Evolution du phénomène de Straub en fonction du temps (moyenne de 50 souris ramenée à 5 souris).

Afin d'évaluer l'effet inhibiteur d'un produit sur le phénomène de Straub, on administre *per os* * la substance à éprouver puis on injecte (à des lots de souris) la morphine 30, 50 et 120 minutes après *. L'observation est menée comme chez les témoins (durée d'observation 1 heure) et le total obtenu, pour 5 souris, représentant la

* Lorsque le produit est administré par voie *sous-cutanée*, la morphine est injectée immédiatement après et nous n'avons pas exploré l'horaire métabolique comme dans le cas des substances données *per os*.

somme des traitées, est comparé à celui des témoins de la façon suivante:

$$\frac{\text{Somme des témoins} - \text{somme des traitées}}{\text{Somme des témoins}} \times 100 = I$$

où I représente l'inhibition du phénomène (en %); nous pouvons dire l'*effet antistraub*.

On calcule ensuite la moyenne des résultats obtenus (% d'effet antistraub) pour les lots injectés à 30, 60 et 120 minutes, et pour chaque dose du produit à examiner [92]. Enfin, sur papier graphique semi-logarithmique, on transcrit la moyenne en fonction du logarithme de la dose correspondante, on en tire les *Doses Efficaces* 25 et 50% (mg/kg p.o.) [92].

2. *Effet de diverses substances atropiniques.*

Nous avons confirmé et calculé l'effet inhibiteur de l'atropine et de la scopolamine sur le phénomène de Straub [190, 183, 168, 92, 93].

Grâce à ce procédé, on peut mettre en évidence un antagonisme entre la morphine, d'une part, et la scopolamine ou l'atropine, d'autre part.

Lorsqu'on prend la médication antiparkinsonienne, où l'effet atropinique joue un rôle essentiel, on observe que, non seulement le phénomène de Straub est fortement diminué par tous ces médicaments, mais qu'il existe une relative dépendance entre la puissance atropinique mesurée à l'iléon isolé de cobaye et l'effet antistraub [90]. Il est clair que cette épreuve présente une certaine valeur comme test atropinique *in vivo* [90], et nous pouvons énoncer que toute substance atropinique exerce un effet antistraub (*anti-morphinique in vivo*) grossièrement parallèle à sa puissance atropinique *in vitro*. La relation entre ces deux effets étant plus étroite pour les meilleurs médicaments antiparkinsoniens (atropine, scopolamine, trihexyphénidyle, biperidene, etc.), c'est-à-dire les plus atropiniques.

Divers corps ont encore été essayés qui contrecarrent certaines actions de l'acétylcholine [47], en particulier les ammoniums quaternaires [266]. L'adiphenine ((Trasentine) par exemple, administrée à raison de 10 mg/kg s.c., inhibe le phénomène de Straub de 40%.

La néostigmine, inhibiteur de la cholinestérase [5], potentialise l'effet de la morphine sur le phénomène de Straub, comme d'ailleurs l'ésérine [341] dont la constitution chimique est différente.

Le tartrate d'ergotamine, sympatholytique, nous a montré un pouvoir inhibiteur de 72% lorsqu'on l'administre à raison de 1 mg/kg s.c.

Enfin nous avons constaté que l'amphétamine, de type adrénérgique, n'inhibe pas significativement le phénomène de Straub bien qu'elle diminue l'excitation psychomotrice de la morphine chez la souris (course).

3. *Cas de la strychnine.*

Ce médicament, administré à raison de 0,5 mg/kg s.c., peut, à lui seul, produire le phénomène de Straub [266]. Nous avons mesuré son intensité: soit un total de 11,5 par rapport à 73,5 pour 20 mg/kg s.c. de morphine seule. Nous avons aussi remarqué une potentialisation toxique entre ces deux produits administrés ensemble aux doses ci-dessus (mortalité de 60% des souris). On peut en déduire que ces deux médicaments agissent dans le même sens. Or, l'un et l'autre inhibent la cholinestérase [257], provoquant une accumulation d'acétylcholine, dans le système nerveux de l'animal, qui serait la cause de l'excitation [220].

On peut donc conclure que la morphine agit sur le système nerveux de la souris principalement par sa composante cholinérgique. Comme le point d'impact de la morphine se situe chez cet animal relativement bas [90] (médullaire et basal), on peut encore en déduire que son effet cholinérgique s'exerce à ce niveau.

CHAPITRE III

**POTENTIALISATION DE L'ANALGÉSIE MORPHINIQUE
PAR L'APNB****(anilide de l'acide (pyrrolidino-N)-3-n-butyrique)**

Nous avons vu que nombre d'actions de la morphine sont accrues par différents corps. Toutefois, relativement à la synergie de son effet analgésique, les données de la littérature sont plutôt rares, sauf en ce qui concerne les substances cholinergiques (ésérine, néostigmine; choline ou manganochlorure d'acétylcholine, par exemple) travaux dus en partie à Frommel et ses élèves; ou encore les produits sympatholytiques. Quelques autres observations, mentionnées dans la littérature, ne nous ont fourni aucun élément utile.

Devant cette carence d'informations, il nous a paru opportun d'explorer quelque peu le domaine de la potentialisation de l'effet analgésique de la morphine et des morphiniques. Nous avons employé à cette fin des moyens d'investigation perfectionnés (méthode électrodentaire) et de grande précision, ainsi qu'un procédé nouveau d'élaboration des résultats. Les substances expérimentées ont été l'APNB et quelques-uns de ses dérivés (nouveaux produits synthétisés à l'Institut de Thérapeutique par Wilder Smith). Enfin la chlorpromazine et l'imipramine, cette dernière, récemment introduite en clinique psychiatrique sous le nom de « Tofranil ».

Nos expériences sont groupées en quatre parties:

- Détermination de la dose analgésique 33% de la morphine et des morphiniques.
- Détermination de la puissance analgésique propre de l'APNB.
- Potentialisation de l'effet analgésique de la morphine et des morphiniques par l'APNB.

— Recherche d'un effet synergique éventuel de l'analgésie de la morphine par quelques dérivés de l'APNB, la chlorpromazine et l'imipramine.

A. TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE UTILISÉE.

Parmi les nombreuses méthodes proposées (voir Krüger, p. 20 et suiv.) [204, 263, 43], nous avons choisi [110] celle de Radouco-Frommel [276] qui offre l'avantage d'une grande précision avec celui d'un travail en série.

La méthode consiste à explorer la sensibilité pulpaire de l'incisive supérieure du cobaye par un courant électrique. Electrode active dentaire, électrode passive linguale. Courant rectangulaire de 40 périodes par seconde, temps de passage: 0,5 seconde. Mesure de l'analgésie par détermination du voltage-seuil douloureux (extension-rétroflexion de la tête (fig. in [113])). Etalonnage la veille de l'expérience pharmacodynamique. Les cobayes réagissant entre 2,6 et 3,6 volts sont seuls retenus pour l'expérience. Administration des produits par voie sous-cutanée. Lots de 5 cobayes traités, avec lecture parallèle du voltage chez 2 témoins.

Les variations du seuil, chez l'animal témoin non traité, sont négligeables et n'excèdent pas -5% (moyenne de 75 animaux observés durant 270 minutes le lendemain de l'étalonnage).

Pour l'établissement des graphiques, nous n'avons pas cru devoir effectuer la moyenne géométrique des pourcentages (moyenne arithmétique seulement); cet artifice de calcul aurait eu principalement pour but de tenir compte des valeurs aberrantes du voltage-seuil au départ. Or, cette précaution est inutile puisque nous opérons un choix préalable des cobayes qui procure des valeurs initiales sensiblement rapprochées; en outre, le lendemain, au cours d'un dernier contrôle avant l'expérience pharmacodynamique, nous éliminons tout animal dont le seuil a varié de $+ 0,3$ volt, même s'il demeure dans les limites (2,6-3,6) signalées plus haut.

Nous avons encore procédé à un double calcul de contrôle sur des lots de 15 cobayes traités par 30 mg/kg s.c. d'APNB (voir plus loin). La moyenne arithmétique du maximum atteint est de 23% , celle géométrique de 22% . La faible différence ne justifie donc pas

la servitude du calcul des moyennes géométriques pour l'établissement de la valeur de chaque point de la courbe.

Pour le calcul des équivalences de force analgésique, nous avons choisi la valeur maximum, de préférence à la valeur planimétrique, afin de nous rapprocher le plus possible des conditions d'observation de la clinique et de celles de la plupart des auteurs qui ont établi leurs équivalences posologiques sur cette base. En outre, au début de notre expérimentation, nous n'avions pas suffisamment d'expérience sur la valeur du procédé par planimétrie et avons préféré, comme base de départ, en rester à la méthode classique.

Par la suite, nos résultats graphiques ont été interprétés selon la méthode planimétrique [117] qui présente l'avantage de fournir un résultat englobant à la fois la *force* et la *durée* de l'analgésie, c'est-à-dire représentatif de la *puissance* analgésique. Les valeurs planimétriques (v.p.) correspondent ici à des cm^2 (1 unité = 1 cm^2) et dépendent naturellement de la valeur des coordonnées choisies (2 cm correspondent à 10% ou à 30 min.).

Nous transcrivons *in extenso* les résultats de nos premiers essais, afin de montrer notre processus opérationnel, d'une part dans l'expérimentation, d'autre part dans l'élaboration des résultats. Ensuite nous ne retiendrons que les seuls graphiques et valeurs planimétriques correspondant aux résultats principaux.

B. EXPÉRIMENTATION PROPREMENT DITE.

1. *Expérimentation avec la morphine et les morphiniques.*

Détermination de la dose analgésique + 33%.

Des quantités variables de chlorhydrate de morphine ont été injectées jusqu'à obtention d'une analgésie s'élevant à + 33% du voltage-seuil. Cette dose correspond à 5 mg/kg s.c. Puis nous avons cherché par tâtonnements les doses de substances morphiniques produisant la même augmentation maximum du seuil de + 33%.

On constate que Seevers et Pfeiffer [293] ont obtenu des proportions analogues aux nôtres [112] (morphine 10 mg/codéine 64 mg/hydromorphone 1 mg), sauf pour l'hydromorphone que nous trouvons d'activité plus faible.

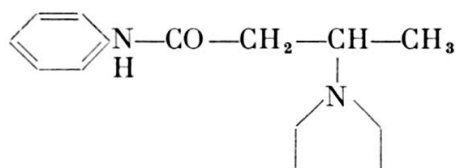
Produit	Dose mg/kg s.c.	Puissance analgésique (%) en fonction du temps (min.)										Valeur plani- mé- trique	Nom- bre d'ani- maux
		30	60	80	120	150	180	210	240	270			
Morphine	5 *	8	19	30	33	25	19	10	5	1	60	15	
Péthidine	7,5	11	17	14	5	0					19	10	
	10	12	27	21	9	3					29	5	
	<i>11</i>	20	30	21	13	4,5					35	10	
	12	36	41	27	13	3					48	5	
	20	96	93	90	66	33					153	5	
Codéine	15	15	18	18	12	6					29	5	
	18	12	22	22	16	9	3				33	5	
	28	19	34	30	25	15	7	0			50	5	
Hydromor- phone	1,6	23	29	32	23	11	3				48	5	
	<i>1,7</i>	22	33	36	22	6	0				49	5	
	2	20	40	43	36	30	16	2			75	5	
Hydrocodone	2,5	6	9	6	3						10	5	
	7,5	28	28	25	12	3					38	5	
	9	26	32	28	17	10	3				46	5	
	<i>10</i>	24	33	28	17	7	0				43	5	
Méthadone	3,5	14	21	28	25	14	7	0			44	5	
	<i>4</i>	15	28	31	21	12	6	0			44	5	
	4,5	19	33	40	29	18	11	3			61	5	
	5	16	36	40	43	40	30	20	10	3	78	5	
Dextromora- mide	0,8	30	33	30	20	10	0				50	5	
	<i>0,85</i>	31	34	31	20	13	0				50	5	
	1	31	37	35	28	12	6				60	5	
	1,2	32	39	35	28	17	7	0			66	5	
	2	26	46	53	50	36	16	6			93	5	
Papavérine	20	13	17	17	10	0					—	5	
	40	10	20	23	10	3					—	5	
	150	12	19	22	6	0					—	5	

* Les doses en italiques sont celles choisies pour les essais de potentialisation.

2. *Expérimentation avec l'APNB.*

En possession de ces équivalences, nous abordons à présent l'association avec l'APNB, synthétisé à l'Institut de Thérapeutique

par Wilder Smith comme anesthésique local [166, 167, 334, 335].



APNB

a) *Détermination de la valeur analgésique propre de l'APNB.*

Dose d'APNB mg/kg s.c.	Puissance analgésique (%) en fonction du temps (min.)					Valeurs plani- métrique	Nombre d'ani- maux
	50	60	90	120	150		
5	6	10	6	3		10	10
10	8	18	11	2		15	15
30	16	23	12	3	1	22	15
50	20	28	16	3		26	15
70	8	12	5			10	15

La valeur analgésique de l'APNB est positive, mais faible, et nous ne pouvons atteindre la valeur test + 33%.

b) *Associations d'APNB à la morphine et aux morphiniques.*

On peut déduire de cette expérimentation que la dose optimum d'APNB pour l'association est de 30 mg/kg s.c.

La papavérine, dont l'action analgésique centrale, bien que réelle [147, 242, 91], est trop faible, s'exclut de nos essais.

Nous donnons sous forme de graphique les résultats de l'un des principaux essais d'association d'APNB (30 mg/kg s.c.) à la morphine (5 mg/kg s.c.).

Il s'agit réellement d'un optimum comme le montre le graphique p. 293, dans lequel on a comparé deux valeurs, l'une obtenue par mesure planimétrique de la courbe *intensité d'action/temps* (notion de puissance analgésique), l'autre représentant le maximum d'effet en pour-cent (notion de force analgésique).

Détermination des doses optima.

Produit	Posologie produit mg/kg s.c.	Posologie APNB mg/kg s.c.	Puissance analgésique (%) en fonction du temps (min.)									Valeur planimétrique de l'analgésie	Nombre d'animaux
			30	60	90	120	150	180	210	240	270		
Morphine	5	5	9	22	35	38	32	19	12	9	0,3	70	5
	5	10	28	45	54	57	46	33	21	13	7	120	10
	5	30	37	59	65	62	50	40	26	17	4	143	10
	5	50	36	48	62	63	51	38	26	13	8	137	10
	5	70	28	46	50	50	33	21	10	3	0	98	10
Pethidine	3,3	9	17	17	6	0						16	5
	5,5	15	24	27	10	3	0					26	5
	8,8	24	39	46	28	7	0					49	5
	11	10	19	29	19	9	2					30	5
	11	30	44	55	41	24	10					67	5
	11	50	51	58	44	24	8					73	5
	11	70	35	42	34	17	11					50	5
	20	40	74	90	74	48	16					119	5
Codéine	15	30	25	37	43	40	34	25	15	9		92	5
	18	35	20	30	40	30	23	13	6			65	5
	28	30	26	46	53	40	26	16	6			85	5
Hydromorphone	1,7	30	35	61	71	40	19	3	0			90	5
	2	10	65	68	72	58	44	27	13	3		140	5
Hydrocodone	2,5	10	12	16	19	12	3					25	5
	7,5	15	39	45	42	29	12	6				69	5
	10	30	51	62	55	37	20	7				91	5
Méthadone	4	30	43	70	80	63	50	26	10	3		136	5
	5	10	23	43	56	60	60	53	40	20	10	145	5
Dextromoramide	0,8	30	53	57	53	35	25	7				89	5
Papavérine	20	40	14	25	18	11	3						5

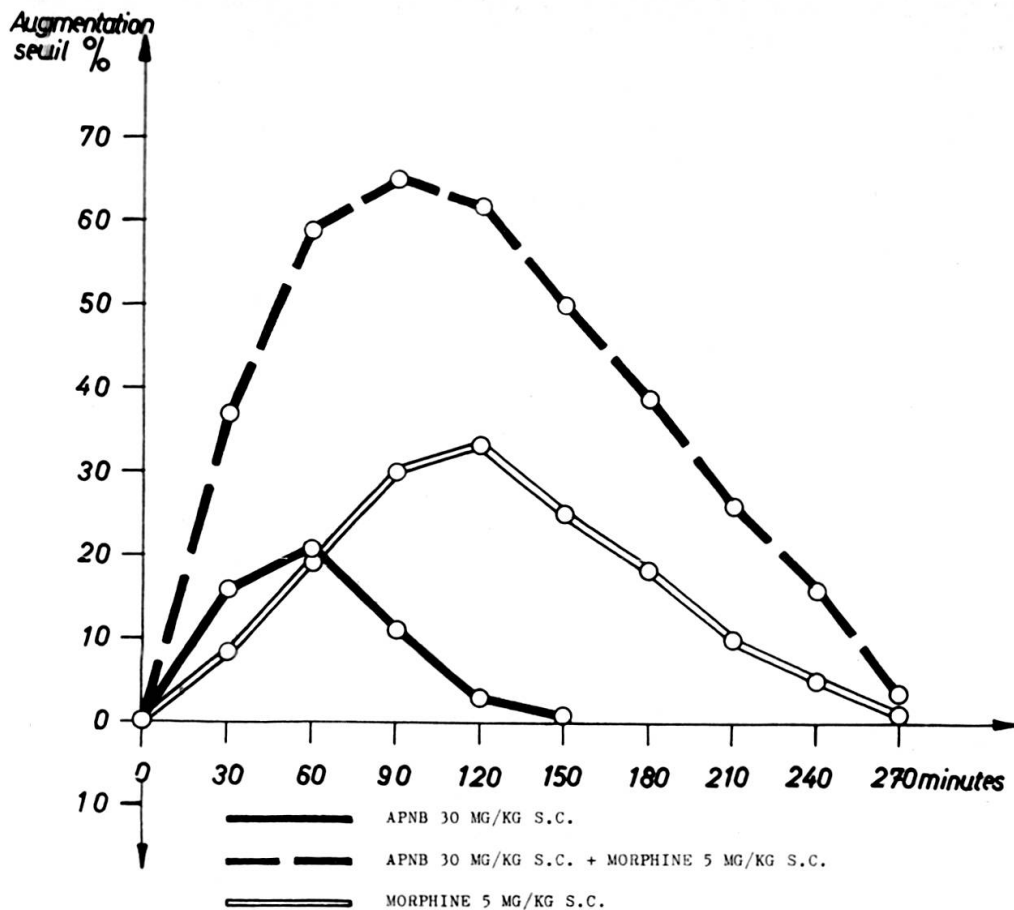


Fig. 5.
Association optimum d'APNB (30 mg/kg s.c.)
à la morphine (5 mg/kg s.c.).

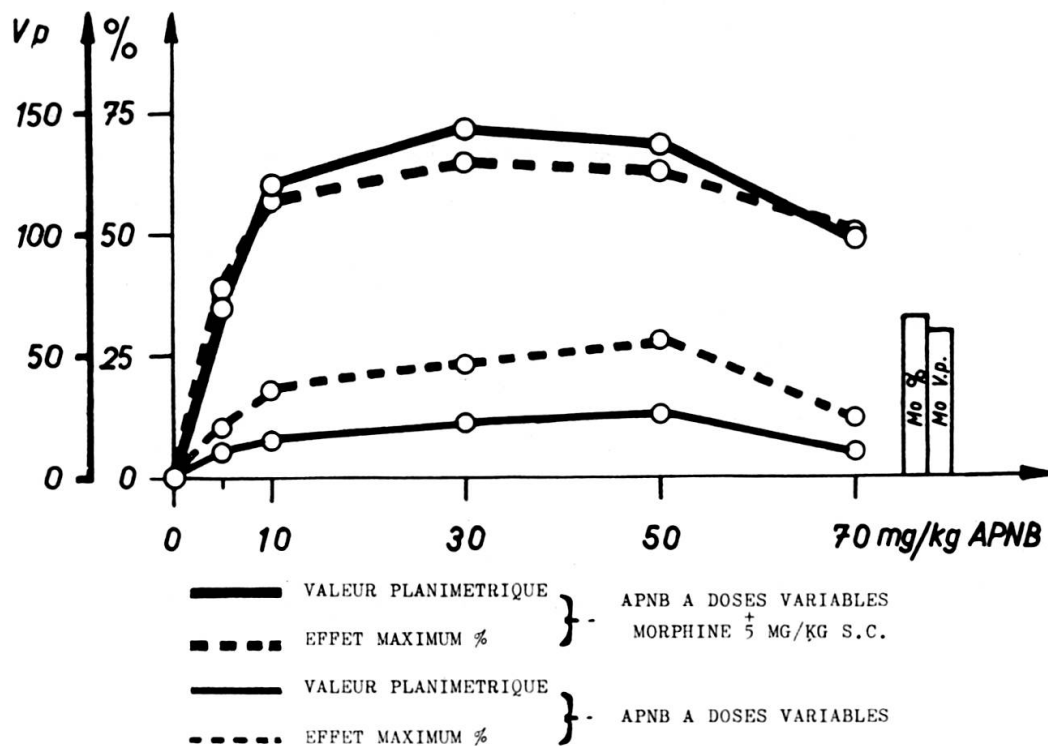


Fig. 6.
Action potentialisatrice de l'APNB à doses croissantes
sur une dose fixe de morphine.

Les valeurs analgésiques de l'APNB, associé à la morphine, passent par un optimum à 30 mg/kg s.c., tandis que celle d'APNB seul sont maxima à 50 mg/kg s.c., et en tous cas bien inférieures à celles de l'association APNB + morphine.

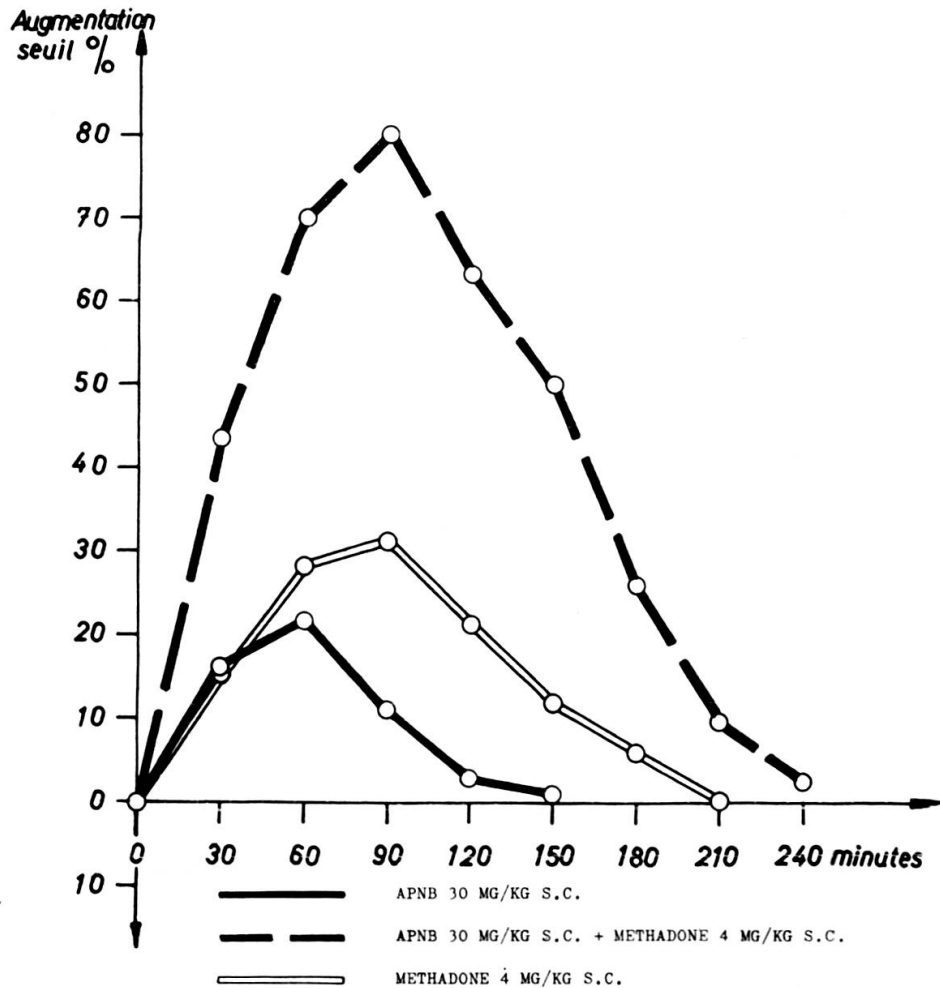


Fig. 7.

Association de méthadone (4 mg/kg s.c.)
à l'APNB (30 mg/kg s.c.).

Des essais analogues ont été répétés en associant diverses doses de morphiniques à des quantités variables d'APNB (consulter le tableau p. 292). A fin de comparaison des résultats, nous avons fixé les doses des éléments de l'association soit: APNB à 30 mg/kg s.c. et morphinique à la dose analgésique + 33%.

Parmi les morphiniques la méthadone (fig. 7) fournit les meilleures résultats en association à l'APNB.

c) *Résultats* (voir tableau p. 296).

Ceux-ci sont résumés et chiffrés, quant à une potentialisation éventuelle, par ce que nous nommerons « Différence entre les v.p.* expérimentales et calculées », où :

v.p. expérimentale = v.p. obtenue à partir de la courbe de l'association,

v.p. calculée = v.p. obtenue en additionnant les v.p. de la courbe correspondant à chaque élément de l'association.

La différence entre ces deux valeurs nous donne l'écart obtenu entre les résultats de l'expérimentation en association et une association théorique où les effets de chaque élément s'additionneraient. Si la valeur est nulle, il y a addition; si la valeur est positive, il y a potentialisation; si elle est négative, il y a antagonisme.

A notre connaissance, nous n'avons pas trouvé d'étude d'association d'analgésiques où les résultats soient traités de cette façon. La plupart des auteurs qui admettent une potentialisation ne se basent que sur des données nous paraissant incomplètes, par exemple, sur le seuil maximum, ou sur la durée de l'analgésie. Si l'on opère ainsi, nous l'avons contrôlé, on aboutit à des conclusions moins nettes ou opposées à celles que nous proposons. On rencontre souvent une lacune, sinon une erreur, de raisonnement: lorsque la valeur analgésique d'un produit A ne change pas ou peu quand on l'associe à un produit B, certains parlent d'addition ou d'absence d'effet, or, on n'est en droit d'admettre cette conclusion que si le produit B n'est pas analgésique par lui-même, sinon il s'agit d'un *antagonisme*. Il convient donc en tous cas de ne jamais omettre, dans les calculs, la valeur analgésique de B même si elle est faible.

Nous donnons, dans le tableau suivant, le résumé de notre expérimentation d'association entre l'APNB et les morphiniques.

* v.p. = valeur planimétrique.

Corps morphinique	Posologie mg/kg s.c.	APNB 30 mg/kg s.c.	Différence entre les v.p. expérimentales et calculées
Morphine	5	+	+ 61
Péthidine	11	+	+ 10
Codéine	28	+	+ 13
Hydromorphone .	1,7	+	+ 19
Hydrocodone . . .	10	+	+ 26
Méthadone	4	+	+ 70
Dextromoramide	0,85	+	+ 17

C. CONCLUSIONS:

Il y a potentialisation, par l'APNB, de tous les morphiniques examinés, la morphine et la méthadone en particulier.

La constatation d'un tel effet nous a incité à rechercher, parmi les propriétés pharmacologiques de l'APNB, celles capables de l'expliquer.

Il convient, par conséquent, de situer ce corps dans sa pharmacodynamie générale. Une étude détaillée paraîtra ailleurs [114]. Parmi les résultats, nous avons sélectionné ceux se rapportant à l'action de l'APNB sur les effets de la nicotine chez le chien, le lapin et la souris.

CHAPITRE IV

PROPRIÉTÉS ANTINICOTINIQUES DE L'APNB**A. ACTION DE L'APNB SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE
ET LES MÉDIATEURS DE LA VASOMOTRICITÉ
CHEZ LE LAPIN ET LE CHIEN.**

(Expériences sur le chien: Professeur Vincent).

Technique.

Canule intracarotidienne ou intrafémorale chez l'animal hépariné. Kymographe de Fleisch ou de Ludwig. Etalonnage de l'hypotension produite par 2-10 γ /kg d'acétylcholine i.v. ou 5 γ i.v. d'histamine, et de l'hypertension due à 5 γ /kg i.v. d'adrénaline. Réflexe vasomoteur dû à l'injection i.v. de 20-50 γ /kg i.v. de nicotine.

Injection i.v. de 5-10-20 mg/kg d'APNB et réetalonnage à l'acétylcholine, à l'histamine, à l'adrénaline et à la nicotine.

Résultats.

L'hypotension n'apparaît significativement qu'à la dose de 20 mg/kg i.v. d'APNB; la pression se rétablit en général entre 15-30 minutes.

L'hypotension acétylcholinique n'est que peu modifiée. Il en est de même pour l'histamine ainsi que de l'hypertension adrénalinienne où seule la bradycardie réflexe disparaît.

Nette diminution de l'effet de la nicotine, portant principalement sur la phase hypotensive chez le chien et la phase hypertensive chez le lapin.

**B. ACTION PROTECTRICE DE L'APNB CONTRE
L'INTOXICATION MORTELLE DE LA SOURIS PAR LA NICOTINE.**

Nous injectons une dose 100% mortelle de nicotine à la souris (25 mg/kg s.c.) une heure après lui avoir administré *per os* 60 mg/kg d'APNB. On note une protection de 20%.

CONCLUSIONS:

Il ressort des expériences précédentes que l'APNB bloque les synapses ganglionnaires chez le chien et le lapin.

L'APNB est un anesthésique local [114] comme la procaine qui est également antinicotinique [151].

La morphine et l'APNB exercent chacun leur effet à l'un des étages de l'axe neurovégétatif, la morphine étant plus spécialement cholinergique centrale, tandis que l'APNB est plus particulièrement synaptolytique périphérique. La synergie analgésique s'expliquerait ainsi par le concours de ces deux actions s'exerçant à des niveaux différents. L'argument se justifie par l'observation de Mercier et coll. [240] qui ont montré que la spartéine renforce l'analgésie produite par de faibles doses de morphine.

La théorie cholinergique de l'analgésie demeure entièrement valable, si l'on admet une localisation centrale de l'action principale. Les manifestations ganglionnaires ne représentent qu'un cas particulier de l'effet synaptolytique général, susceptible de concourir à une potentialisation avec la morphine lorsqu'elles se rencontrent chez l'agent associé soit comme propriété principale (ammonium quaternaire [243]), soit comme propriété secondaire (APNB).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS.

Nous ne pouvons dissimuler que, malgré le scepticisme ou les opinions différentes de quelques-uns, notre conviction en faveur de la théorie cholinergique se confirme devant l'accumulation des observations, notamment celles concernant l'intervention de l'acétylcholine dans les relais centraux¹.

Nos expériences effectuées au moyen de la technique électrodentaire montrent un antagonisme entre l'action analgésique de la morphine et la scopolamine ou l'atropine. De son côté l'épreuve de Straub (excitation morphinique de la souris) prouve un anta-

¹ [49, 50, 51, 52, 40, 66, 83, 80, 81, 82, 67, 68, 84, 206, 164, 85, 158, 298, 314, 34, 39, 131, 219, 252, 253, 292, 308, 309, 2, 41, 42, 87, 130, 227, 232, 143, 144, 145, 258, 291, 228, 128, 245, 76, 329, 297, 13, 272, 72, 35, 153]

gonisme morphine/scopolamine ou morphine/atropine. Ces arguments expérimentaux s'ajoutent donc au volumineux dossier des expériences favorables à la cholinergie.

L'APNB, anesthésique local et antinicotinique, potentialise notablement l'effet analgésique de la morphine et des morphiniques. Cette synergie peut-elle à son tour nous fournir des informations sur le mécanisme de l'analgésie morphinique?

La morphine et l'APNB sont tous deux synaptolytiques, l'une au niveau des centres, l'autre au niveau ganglionnaire, sans exclure pour cela un effet central de l'APNB. Or, les relais ganglionnaires de ce système sont principalement cholinergiques et accessoirement adrénergiques. Les théories les plus valables, nous l'avons vu, sont également les théories cholinergiques et éventuellement adrénergiques. On pourrait donc légitimement les réunir sous le même chapitre de « théorie des médiateurs neurovégétatifs ». Nos expériences avec l'APNB et les constatations de Mercier nous incitent cependant à élargir encore le cadre de cette théorie en la désignant sous le terme de *Théorie neurovégétative*.

Ce regroupement est encore justifié par la phylogénie et les observations cliniques: la douleur, sensation essentiellement primitive, est liée au système autonome ainsi que le montrent chez l'homme les modifications du type sympathique qui accompagnent la douleur.

Résumé.

Après avoir passé en revue quelques-unes des théories proposées afin d'expliquer l'analgésie morphinique, nous avons spécialement exposé la théorie cholinergique.

Expérimentalement, nous avons montré:

- a) un antagonisme entre la morphine et la scopolamine ou l'atropine (analgésimétrie électrodentaire);
- b) un antagonisme entre la morphine et la scopolamine ou l'atropine (méthode de Straub-Holten-Fleury de l'excitation morphinique chez la souris);
- c) une potentialisation entre la morphine ou de nombreux morphiniques et un anesthésique local, l'APNB (analgésimétrie électrodentaire).

Nous avons ensuite recherché, parmi les propriétés pharmacologiques de l'APNB, celle capable d'expliquer son comportement vis-à-vis de la morphine: c'est un synaptolytique ganglionnaire.

Nous concluons en proposant d'élargir le cadre de la théorie cholinergique en *théorie neurovégétative* (comprenant les phénomènes d'ordre cholinergique, éventuellement adrénnergique et peut-être ganglioplégique). Nous proposons enfin d'ouvrir le paragraphe « ganglioplégiques » dans le chapitre des potentialisateurs de l'analgésie morphinique.

Summary

Having reviewed some of the theories proffered to explain morphinic analgesia we have made a closer survey of the cholinergic theory.

We have demonstrated experimentally:

- a) The antagonism existing between morphine and scopolamine or atropine (electro-dental analgesimetric method);
- b) The antagonism between morphine and scopolamine or atropine (Straub-Holtén-Fleury method of morphinic excitation in the mice);
- c) That a local anesthetic, APNB, potentiates morphine and numerous morphine-like drugs (by electro-dental analgesimetric method).

Then we have attempted to find out which of the pharmacologic properties of APNB could explain its effect on morphine: APNB is a synaptolytic of the autonomic ganglia.

In conclusion we suggest enlarging the cholinergic theory into a neurovegetative theory (including cholinergic, probably adrenergic and perhaps ganglioplegic phenomena).

Finally, we propose to add the « ganglioplegics » paragraph to the chapter of substances potentiating morphine analgesia.

*Institut de thérapeutique expérimentale
de la Faculté de médecine de Genève.
Directeur: Professeur Ed. Frommel.*

BIBLIOGRAPHIE *

1. ABAZA, A. et M. GRÉGOIRE, *Presse méd.*, 1952, 60, 331-333. —
2. ADAM, H. M., R. A., MCKAIL, S. OBRADOR and W. C. WILSON, *J. Physiol.* (Lond.), 1938, 93, 45 P-46 P. —
3. AHLGREN, G., *Skand. Arch. Physiol.*, 1930, 58, 153-172. —
4. ALEXANDER, F. A. D. and S. C. CULLEN, *Amer. J. Surg.*, 1936, 34, 428-434. —
5. AMMON, R., *Ergebn. Enzymforsch.*, 1935, 4, 102-110. —
6. AMMON, R., *Ergebn. Enzymforsch.*, 1943, 9, 35-69. —
7. AMSLER, C., *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1924, 103, 138-146. —
8. ANDRES, E., *Thèse Doct. Pharm.*, Genève, N° 1170, 1951, 44 pp. —
9. ANONYME, *Brit. med. J.*, 1876, I, 15-17. —
10. ANONYME, *Brit. med. J.*, 1890, I, 1440.

* Les noms des périodiques cités ont été abrégés selon:

Les périodiques médicaux dans le monde.

WHO and UNESCO, 1953, 237 pp.

World List of Scientific Periodicals published in the years 1900-1950.

Butterworths Scientif. Publ., London, 1952, 1058 pp.

11. AUGUSTINSSON, K.-B., *Acta physiol. scand.*, 1948, 15, (suppl. 52), 1-182. — 12. BACKMAN, E. L. et H. LUNDBERG, *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1922, 87, 475-478. — 13. BANISTER, J. and M. SCRASE, *J. Physiol.* (Lond.), 1950, 111, 437-444. — 14. BAUDOIN, A., *Actualités pharmacol.*, 1951, 3, 183-197. — 15. BECKETT, A. H., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, 4, 425-447. — 16. BERGER, H., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1931, 94, 16-60. — 17. BERNARD, C., *C.R. Acad. Sci.* (Paris), 1864, 59, 406-415. — 18. BERNARD, C., *Baillière*, Paris, 1875, 536 pp. (7^e leçon). — 19. BERNARDO, A. DI, *J. Thérap. franç.*, 1874, 1, 235. — 20. BERNHEIM, F. and M. L. C. BERNHEIM, *J. Pharmacol.*, 1936, 57, 427-436.

21. BIERRY, H. et L. MALLOIZEL, *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1908, 65, 232-234. — 22. BODANSKY, O. and A. MAZUR, *Fed. Proc.*, 1946, 5, 123. — 23. BODO, R. C., F. W. CO TUI and A. E. BENAGLIA, *J. Pharmacol.*, 1937, 61, 48-57. — 24. BORNSTEIN, A., *Dtsch. med. Wschr.*, 1921, 47, 647. — 25. BORNSTEIN, A. und R. VOGEL, *Biochem. Z.*, 1921, 118, 1-14. — 26. BORNSTEIN, A. und R. VOGEL, *Biochem. Z.*, 1921, 122, 274-284. — 27. BOVET, D. et F. BOVET-NITTI, *Karger*, Bâle et New-York, 1948, 849 pp. — 28. BOVET, D. et V. G. LONGO, *XXe Congr. internat. Physiol.*, Bruxelles, (Rapports), 1956, 306-329. — 29. BOVET, D., A. SIMON et F. DEPIERRE, *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1934, 117, 961-963. — 30. BRAUER, R. W., *J. Pharmacol.*, 1948, 92, 162-172.

31. BRIGGS, F. N. and P. L. MUNSON, *J. Pharmacol.*, 1954, 110, 7-8. — 32. BRINDLEY, C. O., *Fed. Proc.*, 1944, 3, 5. — 33. BROWN-SEQUARD, *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1883, 35, 289-290. — 34. BRÜCKE, F. T. VON, *J. Physiol.* (Lond.), 1937, 89, 429-437. — 35. BRÜCKE, F., *XXe Congr. internat. physiol.*, Bruxelles, (Rapports), 1956, 465-489. — 36. BUCHER, K., *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1944, 2, 5-34. — 37. BUSCAINO, V. M. and C. PERO, *Riv. Patol. nerv. ment.*, 1941, 58, 153-201. D'après *Chem. Abstr.*, 1948, 42, 3490^a. — 38. CESARMAN, T., *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1957, 27, 563-580. — 39. CHANG, H. C., K. F. CHIA, C. H. HSU and R. K. S. LIM, *Chin. J. Physiol.*, 1937, 12, 1-34. — 40. CHANG, H. C. and J. H. GADDUM, *J. Physiol.* (Lond.), 1933, 79, 255-285.

41. CHANG, H. C., W. M. HSIEH, T. H. LI and R. K. S. LIM, *Chin. J. Physiol.*, 1938, 13, 153-165. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1939, 109, 198. — 42. CHANG, H. C., R. K. S. LIM and Y. M. LÜ, *Chin. J. Physiol.*, 1938, 13, 33-46. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1938, 107, 642. — 43. CHEYMOL, J., Y. GAY et J. DUTEIL, *Thérapie*, 1959, 14, 210-231. — 44. CHRISTENSEN, E. M. and E. G. GROSS, *J. Amer. med. Ass.*, 1948, 137, 594-598. — 45. CHUVAEV, A. K., *Bjull. eksper. Biol. Med.*, 1938, 6, 575-577. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1938, 114, 343. — 46. CLARK, A. J., *Handb. exp. Pharm.*, 1937, 4, 1-228. — 47. CLARK, A. J. and J. RAVENTÓS, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1936, 26, 375-392. — 48. COUZIER, *Gaz. hebd. Méd.*, (Paris), 1875, 12, 125. — 49. CUSHING, H., *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1931, 17, 163-170. — 50. CUSHING, H., *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1931, 17, 171-177.

51. CUSHING, H., *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1931, 17, 178-180. — 52. CUSHING, H., *Proc. nat. Acad. Sci.* (Wash.), 1931, 17, 253-264. — 53. D'AMOUR, F.-E. and D.-L. SMITH, *J. Pharmacol.*, 1941, 72, 74-79. — 54. DANON, I., *Thèse Doct. méd.*, (Genève), n° 2002, 1951, 20 pp. —

55. DARROW, C. W. and E. GELLHORN, *Amer. J. Physiol.*, 1939, *127*, 243-251. — 56. DASTUGUE, G., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1940, *133*, 646-647. — 57. DASTUGUE, G. et A. BRESSON, *Bull. Sci. pharm.*, 1940, *47*, 25-28. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1941, *123*, 132. — 58. DASTUGUE, G., A. BRESSON et M. GANDOUR, *Bull. Sci. pharm.*, 1940, *47*, 144-154. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1942, *128*, 214. — 59. DASTUGUE, G. et P. DUPUIS, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1948, *142*, 803-805. — 60. DASTUGUE, G. et M. GANDOUR, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1940, *133*, 595-596.

61. DASTUGUE, G. et M. GANDOUR, *Bull. Sci. pharm.*, 1940, *47*, 75-79. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1942, *128*, 214. — 62. DAVID, N. A. and H. J. SEMLER, *Fed. Proc.*, 1952, *11*, 335-336. — 63. DAVISON, A. N., *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, *8*, 212-216. — 64. DENYS, A. et J. LÉVY, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1947, *141*, 653-656. — 65. DESMEDT, J. E. and G. LAGRUTTA, *J. Physiol. (Lond.)*, 1955, *129*, 46 P-47 P. — 66. DIKSHIT, B. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1933, *79*, 1 P-2 P. — 67. DIKSHIT, B. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1934, *80*, 409-421. — 68. DIKSHIT, B. B., *J. Physiol. (Lond.)*, 1934-1935, *83*, 42 P. — 69. DODEL, P., G. DASTUGUE et A. BRESSON, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, *132*, 267-268. — 70. DODEL, P., G. DASTUGUE et A. BRESSON, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1940, *133*, 429-430.

71. DOOLEY, M. S. and G. B. ANDREWS, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1923, *20*, 300. — 72. DUKE, H. N. and M. PICKFORD, *J. Physiol. (Lond.)*, 1951, *114*, 325-332. — 73. EADIE, G. S., *J. biol. Chem.*, 1941, *138*, 597-602. — 74. EADIE, G. S., F. BERNHEIM and D. B. FITZGERALD, *J. Pharmacol.*, 1948, *94*, 19-21. — 75. EECKHOUTTE, R. VAN, *Thèse Doct. méd.*, Genève, n° 2168, 1953, 28 pp. — 76. EMMELIN, N. and D. JACOBSON, *Acta physiol. scand.*, 1945, *9*, 97-111. — 77. ENGELHART, E. und O. LOEWI, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1930, *150*, 1-13. — 78. ERCOLI, N. and M. N. LEWIS, *J. Pharmacol.*, 1945, *84*, 301-317. — 79. FAVARGER, P., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1940, *64*, 427-431. — 80. FELDBERG, W., *Klin. Wschr.*, 1933, *12*, 1036-1037.

81. FELDBERG, W., *Physiol. Rev.*, 1945, *25*, 596-642. — 82. FELDBERG, W., *Brit. med. Bull.*, 1949-1950, *6*, 312-321. — 83. FELDBERG, W. and J. H. GADDUM, *J. Physiol. (Lond.)*, 1933-1934, *80*, 12 P-13 P. — 84. FELDBERG, W. and J. H. GADDUM, *J. Physiol. (Lond.)*, 1934, *81*, 305-319. — 85. FELDBERG, W. and H. SCHRIEVER, *J. Physiol. (Lond.)*, 1936, *86*, 277-284. — 86. FELDBERG, W. and S. L. SHERWOOD, *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, *123*, 148-167. — 87. FELDBERG, W. and M. VOGT, *J. Physiol. (Lond.)*, 1948, *107*, 372-381. — 88. FISCHLEWITZ, J., *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1948, *6*, 455-461. — 89. FISCHLEWITZ, J. und K. BUCHER, *Experientia (Basel)*, 1948, *4*, 196-197. — 90. FLEURY, C., *Arch. Sci. (Genève)*, 1959, *12*, 106-109.

91. FLEURY, C., *Arch. Sci. (Genève)*, 1959, *12*, 109-113. — 92. FLEURY, C. et E. FROMMEL, *Arch. Sci. (Genève)*, 1958, *11*, 572-574. — 93. FLEURY, C. et E. FROMMEL, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1958, *16*, C61-C63. — 94. FLODMARK, S. and T. WRAMNER, *Acta physiol. scand.*, 1945, *9*, 88-96. — 95. FRAENKEL, A., *Münch. med. Wschr.*, 1899, *46*, 1525-1529. — 96. FRIEND, F. J. and S. C. HARRIS, *J. Pharmacol.*, 1948, *93*, 161-167. — 97. FROMMEL, E., *Brux. méd.*, 1947, *27*, numéro spécial *Journées méd.*, 63-65. — 98. FROMMEL, E., *Praxis*, 1949, *38*, 675-677. — 99. FROMMEL,

E., *Actualités pharmacol.*, 1951, 3, 157-181. — 100. FROMMEL, E., I. T. BECK, M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 361-363.

101. FROMMEL, E., I. T. BECK, F. VALLETTE et M. FAVRE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 364-375. — 102. FROMMEL, E., I. T. BECK, F. VALLETTE et M. FAVRE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 376, 381. — 103. FROMMEL, E., I. T. BECK, F. VALLETTE et M. FAVRE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 382-393. — 104. FROMMEL, E., I. T. BECK, F. VALLETTE et M. FAVRE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 394-399. — 105. FROMMEL, E., A. BISCHLER, P. GOLD, M. FAVRE et F. VALLETTE, *Schweiz. med. Wschr.*, 1947, 77, 1269-1276. — 106. FROMMEL, E., A. BISCHLER, P. GOLD, M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 64-77. — 107. FROMMEL, E., A. BISCHLER, P. GOLD, M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 78-84. — 108. FROMMEL, E., M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, 5, 85-90. — 109. FROMMEL, E., M. FAVRE et F. VALLETTE, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1948, 15, 314-317. — 110. FROMMEL, E. et C. FLEURY, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1958, 16, 163-170.

111. FROMMEL, E. et C. FLEURY, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1959, 153, 38-40. — 112. FROMMEL, E., C. FLEURY et J. SCHMIDT-GINZKEY, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1959, 17, 377-379. — 113. FROMMEL, E., C. FLEURY and J. SCHMIDT-GINZKEY, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960, 86, 162-166. — 114. FROMMEL, E., C. FLEURY, A. E. WILDER SMITH and D. VINCENT, *Arch. int. Pharmacodyn.* (sous presse). — FROMMEL, E. et J. PIQUET, *Schweiz. med. Wschr.*, 1946, 76, 432-434. — 116. FROMMEL, E. and C. RADOUCO-THOMAS, *Praxis*, 1954, 44, 237-240. — 117. FROMMEL, E. and C. RADOUCO-THOMAS, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 104, 462-468. — 118. FROMMEL, E. et F. VALLETTE, *Arch. Sci. (Genève)*, 1951, 4, 128-129. — 119. FROMMEL, E. et F. VALLETTE, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1956, 104, 445-452. — 120. FÜHNER, H., *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1918, 82, 51-80.

121. FUJIMURA, H., *Bull. Inst. chem. Res.*, Kyoto Univ., 1952, 30, 53-54. D'après *Chem. Abstr.*, 1953, 47, 9561g. — 122. FUJIMURA, H. and K. NAKAJIMA, *Bull. Inst. chem. Res.*, Kyoto Univ., 1951, 25, 36-49. D'après *Chem. Abstr.*, 1952, 46, 82631-8264a. — 123. FUJIMURA, H. and K. NAKAJIMA, *Bull. Inst. chem. Res.*, Kyoto Univ., 1952, 29, 23-31. — 124. FUNKE, A. et K. VON DÄNIKEN, *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1953, 457-461. — 125. FUNKE, A., J. JACOB et K. VON DÄNIKEN, *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1953, 236, 149-151. — 126. GARRELON, L., G. PASCALIS et L. THUILLANT, *Presse méd.*, 1930, 38, 1365. — 127. GAUTRELET, J. et H. SCHEINER, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, 131, 738-740. — 128. GESELL, R. and E. T. HANSEN, *Amer. J. Physiol.*, 1943, 139, 371-385. — 129. GIBBS, F. A., E. L. GIBBS and W. G. LENNOX, *Arch. intern. Med.*, 1937, 60, 154-166. — 130. GLICK, D., *Nature (Lond.)*, 1937, 140, 426-427.

131. GLICK, D., *J. gen. Physiol.*, 1938, 21, 431-438. — 132. GOETZL, R., D. J. BURRILL and A. C. IVY, *Fed. Proc.*, 1943, 2, 16. — 133. GOETZL, F. R., D. Y. BURRILL and A. C. IVY, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1944, 55, 248-250. — 134. GOODMAN, L. S. et A. GILMAN, *MacMillan Cy*, New

York, 2^e éd., 1955, 1831 pp. — 135. GREIG, M. E. and W. C. HOLLAND, *Science*, 1949, *110*, 237. — 136. GREIG, M. E., W. C. HOLLAND and P. E. LINDVIG, *Brit. J. Pharmacol.*, 1950, *5*, 461-464. — 137. GREIG, M. E. and R. S. HOWELL, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1948, *68*, 352-354. — 138. GREIG, M. E. and T. C. MAYBERRY, *J. Pharmacol.*, 1951, *102*, 1-4. — 139. GROSS, F., *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1947, *5*, C 31-C 33. — 140. GROSS, E. G., H. HOLLAND, H. R. CARTER and E. M. CHRISTENSEN, *Anesthesiology*, 1948, *9*, 459-471. D'après *Chem. Abstr.*, 1950, *44*, 8505ⁱ.

141. GROSS, E. G. and I. H. PIERCE, *J. Pharmacol.*, 1935, *53*, 156-168. — 142. GUBER, A., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1914, *75*, 333-346. — 143. HAAS, T. A., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1939, *191*, 119-140. — 144. HAAS, T. A., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1939, *192*, 117-130. — 145. HAAS, H. T. A., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1939, *192*, 350-360. — 146. HAAS, H., E. HOHAGEN und G. KOLLMANNSPERGER, *Arzneimittelfschg.*, 1953, *3*, 238-247. — 147. HAFFNER, F., *Dtsch. med. Wschr.*, 1929, *55*, 731-733. — 148. HARRIS, S. C. and F. J. FRIEND, *Fed. Proc.*, 1947, *6*, 124. — 149. HAWKINS, R. D. and J. M. GUNTER, *Biochem. J.*, 1946, *40*, 192-197. — 150. HAWKINS, R. D. and B. MENDEL, *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, *2*, 173-180.

151. HAZARD, R., *Actualités pharmacol.*, 1949, *1*, 87-112. — 152. HAZARD, R., A. CORNEC et P. PIGNARD, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1950, *144*, 358-360. — 153. HEBB, C. O., *Physiol. Rev.*, 1957, *37*, 196-220. — 154. HEINEKAMP, W. J. R., *J. Pharmacol.*, 1920, *14*, 327-342. — 155. HEINEKAMP, W. J. R., *J. Pharmacol.*, 1922, *20*, 107-113. — 156. HEINROTH, H., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1926, *116*, 245-260. — 157. HENDERSON, V. E. and R. W. GRAHAM, *J. Pharmacol.*, 1926, *26*, 469-478. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1926, *35*, 908-909. — 158. HENDERSON, W. R. and W. C. WILSON, *Quart. J. exp. Physiol.*, 1936, *26*, 83-95. — 159. HERRMANN, O., *Biochem. Z.*, 1912, *39*, 216-231. — 160. HERSCHBERG, A. D., W. GEISENDORF et J. PIQUET, *Schweiz. med. Wschr.*, 1944, *74*, 596-598.

161. HEUBACH, H., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1878, *8*, 31-49. — 162. HEYMANS, C. et J. JACOB, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1947, *74*, 233-252. — 163. HEYMANS, C., R. PANNIER et R. VERBEKE, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1946, *72*, 405-429. — 164. HOFF, H. und E. PICHLER, *Klin. Wschr.*, 1935, *14*, 1824-1827. — 165. HOFF, H. und P. WERMER, *Klin. Wschr.*, 1929, *8*, 488-491. — 166. HOFSTETTER, E. und A. E. WILDER SMITH, *Helv. chim. Acta*, 1953, *36*, 1698-1705. — 167. HOFSTETTER, E. und A. E. WILDER SMITH, *Helv. chim. Acta*, 1953, *36*, 1706-1710. — 168. HOLTEN, C. H., *Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1957, *13*, 113-124. — 169. HOUDE, R. W. and A. WIKLER, *J. Pharmacol.*, 1951, *103*, 236-242. — 170. HOUDE, R. W., A. WIKLER and S. IRWIN, *J. Pharmacol.*, 1951, *103*, 243-248.

171. HOUSSAY, B. A. et J. T. LEWIS, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1923, *89*, 1120-1122. — 172. HOUSSAY, B. A., J. T. LEWIS et E. A. MOLINELLI, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1928, *99*, 1408-1410. — 173. ISBELL, H., cité par WIKLER [332]. — 174. IVY, A. C., F. R. GOETZL and D. Y. BURRILL, *War med. (Chicago)*, 1944, *6*, 67-71. — 175. IVY, A. C., F. R. GOETZL, S. C. HARRIS and D. Y. BURRILL, *Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.*, 1944, *18*, 298-306. D'après *Chem. Abstr.*, 1946, *40*, 6680². — 176. JACOB, J.,

Actualités pharmacol., 1954, 7, 127-171. — 177. JACOB, J., D'après JACOB [176]. — 178. JACOB, J., J. AMBRUS et C. AMBRUS, *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, 81, 281-292. — 179. JACOB, J. et A. FUNKE, *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, 1953, 237, 1809-1811. — 180. JACOB, J. et J. SZERB, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 87, 251-253.

181. JACOB, J. et J. SZERB, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, 90, 301-320 — 182. JANSSEN, C., Communication personnelle. — 183. JUUL, A., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1939, 62, 69-78. — 184. KAHANE, E. et J. LÉVY, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1936, 121, 1596-1600. — 185. KAHANE, E. et J. LÉVY, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1939, 130, 309-312. — 186. KANAN, M. A., *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1937, 35, 506-508. — 187. KEESER, E., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1932, 167, 267-284. — 188. KEESER, E. und I. KEESER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1928, 127, 230-235. — 189. KEESER, E., H. A. OELKERS und W. RAETZ, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1933, 173, 622-632. — 190. KEIL, W. und A. KLUGE, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1933-1934, 174, 493-501.

191. KIESSIG, H.-J. und G. ORZECZOWSKI, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1941, 197, 391-404. — 192. KIMURA, K. K. and B. DeBOER, *J. Pharmacol.*, 1951, 101, 20. — 193. KINUKAWA, C., *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, 22, 174-195. — 194. KNOLL, J. und E. KOMLÓS, *Acta physiol. hung.*, 1951, 2, 57-69. — 195. KNOLL, J., E. KOMLÓS und J. PORSZASZ, *Acta physiol. hung.*, 1951, 2, 479-491. — 196. KNOLL, J., E. KOMLÓS und L. TARDOS, *Acta physiol. hung.*, 1953, 4, 131-140. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 160, 375. — 197. KOELLE, G. B., *J. Pharmacol.*, 1950, 100, 158-179. — 198. KOELLE, G. B. and A. GILMAN, *Pharmacol. Rev.*, 1949, 1, Paru dans *J. Pharmacol.*, 1949, 95, (II), 166-216. — 199. KOMLÓS, E. und J. KNOLL, *Acta physiol. hung.*, 1952, 3, 123-126. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1953, 160, 226. — 200. KOMLÓS, E. und V. KOMLÓS-Szász, *Acta physiol. hung.*, 1954, 6, 443-450. D'après *Ber. ges. physiol.*, 1955, 178, 345.

201. KOMLÓS, E. und V. KOMLÓS-Szász, *Acta physiol. hung.*, 1954, 6, 451-461. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1955, 178, 345. — 202. KOMLÓS, E., J. PORSZASZ und J. KNOLL, *Acta physiol. hung.*, 1950, 1, 77-90. — 203. KRAWITT, D. R., *Thèse Doct. med.*, Genève, n° 2012, 1951, 20 pp. — 204. KRUEGER, H., N. B. EDDY and M. SUMWALT, *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)*, 1941, Suppl. 165, 2 vol., 1448 pp. — 205. KUHN, H. H. and D. SURLES, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1938, 58, 88-92. — 206. KWIATKOWSKI, H., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1934-1935, 177, 154-158. — 207. KWIATKOWSKI, H., *J. Physiol. (Lond.)*, 1943-1944, 102, 32-41. — 208. LANCET, M., *Thèse Doct. med.*, Genève, n° 1962, 1949, 16 pp. — 209. LANDE, I. S. DE LA and G. A. BENTLEY, *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1955, 33, 555-565. — 210. LAUNOY, L. et P. NICOLLE, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1930, 104, 1238-1241.

211. LECANNELIER, R. S., U. L. BARDISA y R. L. TAMAYO, *Bol. Soc. Biol. Concepción*, 1953, 28, 83-88. — 212. LECANNELIER, R. S., R. L. TAMAYO y B. F. ABARCA, *Bol. Soc. Biol. Concepción*, 1953, 28, 73-82. — 213. LEE, L. E. JR., *J. Pharmacol.*, 1942, 75, 161-173. — 214. LEE, J., A. ZIERING, L. BERGER and S. D. HEINEMAN, in *Festschrift Emil Barell, Hoffmann La Roche, Bâle*, 1946, 468 pp. (264-305). — 215. LEIMDORFER, A., *J. Pharmacol.*, 1950, 98, 62-71. — 216. LEIMDORFER, A., R. ARANA

and M. H. HACK, *Amer. J. Physiol.*, 1947, *150*, 588-595. — 217. LEIM-DORFER, A. and W. R. T. METZNER, *Amer. J. Physiol.*, 1949, *157*, 116-121. — 218. LÉVY, J. et B. TCHOUBAR, *Actualités pharmacol.*, 1952, *5*, 143-183. — 219. LOEWI, O., *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1937, *239*, 430-439. — 220. LOEWI, O., *Naturwissenschaften*, 1937, *25*, 526.

221. LOEWI, O. und E. NAVRATIL, *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1926, *214*, 689-696. — 222. LONGO, V. G. and L. NAPOLITANO, *J. Pharmacol.*, 1953, *107*, 154-159. — 223. LOVATT-EVANS, C., *Churchill*, London, 10th ed., 1949. D'après JACOB [176]. — 224. McCoubrey, A., *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, *9*, 295-298. — 225. MACHT, D. I., *J. Amer. chem. Soc.*, 1916, *66*, 2004. — 226. MACHT, D. J., N. B. HERMAN and C. S. LEVY, *J. Pharmacol.*, 1916, *8*, 1-39. D'après *Zbl. ges. Biol.*, 1916-1917, *18*, 830-831. — 227. McINTOSH, F. C., *J. Physiol. (Lond.)*, 1938, *94*, 155-169. — 228. MACINTOSH, *J. Physiol. (Lond.)*, 1951, *99*, 436-442. — 229. McLAUGHLIN, F. L., *Canad. med. Ass. J.*, 1935, *32*, 544-545. — 230. MAGENTA, M. A. et A. BIASOTTI, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1923, *89*, 1125-1126.

231. MAIER, L., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1931, *161*, 163-172. — 232. MANN, P. J. G., M. TENNENBAUM and J. H. QUASTEL, *Biochem. J.*, 1938, *32*, 243-261. — 233. MARCH, C. H. and H. W. ELLIOTT, *Fed. Proc.*, 1952, *11*, 373. — 234. MARRAZZI, A. S., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *66*, 496-507. — 235. MAYOR, A. et B. WICKI, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1911, *21*, 477-488. — 236. MAZUR, A. and O. BODANSKY, *J. biol. Chem.*, 1946, *163*, 261-276. — 237. MELKONIAN, D., *Arch. Sci. (Genève)*, 1950, *3*, 56-59. — 238. MENDEL, B. and H. RUDNEY, *Biochem. J.*, 1943, *37*, 59-63. — 239. MENDEL, B. and H. RUDNEY, *Science*, 1943, *98*, 201-202. — 240. MERCIER, F. et P. ETZENSBERGER, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1954, *148*, 1431-1434.

241. MERCIER, F. et P. MARINACCE, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1951, *145*, 1340-1343. — 242. MERCIER, F., P. MARINACCE et L. RICHAUD, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1952, *146*, 1757-1760. — 243. MERCIER, F., J. MERCIER, P. ETZENSBERGER et D. ROUILLON, *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1954, *148*, 1448-1450. — 244. MIHAILESCO, V. V., *Bull. Acad. Méd. Roum.*, 1946, *18*, 53-55. D'après *Chem. Abstr.*, 1947, *41*, 4572^a. — 245. MILLER, F. R., *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1943, *54*, 285-287. — 246. MILLER, J. W. and H. ELLIOTT, *J. Pharmacol.* 1955, *113*, 283-291. — 247. MILLER, J. W., R. GEORGE, H. W. ELLIOTT, C. Y. SUNG and E. L. WAY, *J. Pharmacol.*, 1955, *114*, 43-50. — 248. MILOŠEVIĆ, M. P., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1955, *104*, 50-56. — 249. MONNIER, M., in *Psychotropic drugs*, Elsevier, Amsterdam/London/New York/Princeton, 1957, 606 pp. (217-234). — 250. MORRISON, A. L. und H. RINDERKNECHT, in *Festschrift Emil Barel*, Hoffmann La Roche, Bâle, 1946, 468 pp. (253-263).

251. MOUKHTAR, A., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1909, *66*, 187-189. — 252. NACHMANSOHN, D., *Nature (Lond.)*, 1937, *140*, 427. — 253. NACHMANSOHN, D., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1937, *126*, 783-785. — 254. NACHMANSOHN, D., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1938, *127*, 670-673. — 255. NACHMANSOHN, D., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1938, *127*, 894-896. — 256. NACHMANSOHN, D., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1938, *129*, 830-833. — 257. NACHMANSOHN, D., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1938, *129*, 941-942. — 258. NACH-

MANSOHN, D., *Bull. Soc. Chim. biol.* (Paris), 1939, 21, 761-796. — 259. NACHMANSOHN, D. and M. A. ROTHENBERG, *J. Biol. Chem.*, 1945, 158, 653-666. — 260. NISISITA, M., *Jap. J. med. Sci.* (IV Pharmacol.), 1928, 2, 61*-63*.

261. PELLANDA, C., *Lyon méd.*, 1933, 151, 653-657. — 262. PFEIFFER, C. C., J. SANTOS-MARTINEZ and T. R. SHERROD, *Fed. Proc.*, 1948, 7, 248-249. — 263. PFEIFFER, C. C., R. R. SONNENSCHNEIN, L. GLASSMAN E. H. JENNY and S. BOGOLUB, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, 51, 21-33. — 264. PICARD, P., *C.R. Acad. Sci.* (Paris), 1878, 86, 1144-1147. — 265. PICARD, P., *Mém. Soc. biol. de l'année 1878, 1880*, 5 (VI^e série), 30, 13-15. — 266. PICK, E. P. and G.V. RICHARDS, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1948, 76, 183-195. — 267. PLANT, O. H. and D. SLAUGHTER, *J. Pharmacol.*, 1937, 60, 116. — 268. PLETSCHER, A., *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1956, 14, C76-C79. — 269. PLETSCHER, A., *Experientia* (Basel), 1956, 12, 479. — 270. PÓRSZÁSZ, J., J. KNOLL und E. KOMLÓS, *Acta physiol. hung.*, 1951, 2, 469-477.

271. PÓRSZÁSZ, J., J. VENULET und K. GIBISZER-PÓRSZÁSZ, *Acta physiol. hung.*, 1954, 5, 509-519. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1954, 170, 331. — 272. POSTERNAK, J. M. and M. G. LARRABEE, *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1950, 87, 144-155. — 273. QUASTEL, J. H. and M. TENNENBAUM, *J. Pharmacol.*, 1937, 60, 228-233. — 274. QUASTEL, J. H., M. TENNENBAUM and A. H. M. WHEATLEY, *Biochem. J.*, 1936, 30, 1668-1681. — 275. RADOUCO-THOMAS, S., *Thèse Doct. Sci.*, Paris, 1958. — 276. RADOUCO, C., S. RADOUCO et E. FROMMEL, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1957, 15, 193-199. — 277. REITER, H., *Der Anaesthetist*, 1957, 6, 131-135. — 278. RICKENBACH, K. und R. MEIER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1948, 6, 863-872. — 279. ROCH, M., *Rev. méd. Suisse rom.*, 1907, 27, 241-279; 309-348 et 397-434. — 280. ROCH, M., *Rev. méd. Suisse rom.*, 1908, 28, 81-121.

281. ROSENTHAL, S. R. and D. MINARD, *J. exp. Med.*, 1939, 70, 415-425. — 282. ROTH, G. M., D.Y. BURRILL and A. C. IVY, *Fed. Proc.*, 1946, 5, 89. — 283. ROTHLIN, E. und J. BRÜGGER, *Verh. fr. Ver. schweiz. Physiol.*, 1938, 13, 27-29. — 284. RUBIN, A. and J. WINSTON, *J. clin. Invest.*, 1950, 29, 1261-1266. — 285. SAWYER, C. H. and W.H. HOLLINSHEAD, *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, 137-153. — 286. SCHANDORF, J. A., *Thèse Doct. Méd.*, Genève, n° 2006, 1950, 20 pp. — 287. SCHAUMANN, O., *Pharmazie*, 1949, 4, 364-365. — 288. SCHAUMANN, O., *Hdb. exp. Pharmacol.*, 1957, 12, 1-367. — 289. SCHAUMANN, O., M. GIOVANNINI und K. JOCHUM, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, 215, 460-468. — 290. SCHUELER, F.W., E. G. GROSS and H. HOLLAND, *J. Amer. pharm. Ass.*, 1949 (scient. ed.), 38, 74-81.

291. SCHWEITZER, A., E. STEDMAN and S. WRIGHT, *J. Physiol.* (Lond.), 1939, 96, 302-336. — 292. SCHWEITZER, A. and S. WRIGHT, *J. Physiol.* (Lond.), 1937, 89, 165-197. — 293. SEEVERS, M. H. and C. C. PFEIFFER, *J. Pharmacol.*, 1936, 56, 166-187. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1936, 93, 662-663. — 294. SEMLER, H. J. and N. A. DAVID, *J. Pharmacol.*, 1952, 106, 414-415. — 295. SHAW, F. H. and G. A. BENTLEY, *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1953, 31, 573-576. — 296. SHIDEMAN, F. E., F. J. STARE and M. H. SEEVERS, *J. Pharmacol.*, 1939, 66, 32-33. — 297. SIGWALD, J.

Presse méd., 1949, 57, 819-820. — 298. SILVER, G. S. and H. G. MORTON, *J. Pharmacol.*, 1936, 56, 446-450. — 299. SLAUGHTER, D., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1950, 83, 143-148. — 300. SLAUGHTER, D. and E. G. GROSS, *J. Pharmacol.*, 1938, 63, 34-35.

301. SLAUGHTER, D. and E. G. GROSS, *J. Pharmacol.*, 1940, 68, 96-103. — 302. SLAUGHTER, D. and R. W. LACKEY, *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.), 1940, 45, 8-10. — 303. SLAUGHTER, D. and D. W. MUNSSELL, *J. Pharmacol.*, 1939, 66, 33. — 304. SLAUGHTER, D. and D. W. MUNSSELL, *J. Pharmacol.*, 1940, 68, 104-112. — 305. SLAUGHTER, D., J. C. PARSONS and H. D. MUNAL, *J. Amer. med. Ass.*, 1940, 115, 2058-2060. — 306. SLAUGHTER, D., C. R. TREADWELL and J. W. GALES, *J. Lab. clin. Med.*, 1943, 28, 1199-1203. — 307. SMITH, D. L., M. C. D'AMOUR and F. E. D'AMOUR, *J. Pharmacol.*, 1943, 77, 184-193. — 308. STEDMAN, E. and E. STEDMAN, *J. Physiol.* (Lond.), 1937, 89, 37P-38P. — 309. STEDMAN, E. and E. STEDMAN, *Biochem. J.*, 1937, 31, 817-827. — 310. STEWART, G. N. and J. M. ROGOFF, *Amer. J. Physiol.*, 1923, 65, 331-341.

311. STRASSBERGER, L., C. FLEURY et E. FROMMEL, *Arch. Sci.* (Genève), 1960, 13, 167-169. — 312. STRASSBERGER, L., E. FROMMEL et C. FLEURY, *Arch. Sci.* (Genève), 1959, 12, 686-689. — 313. STRAUB, W., *Dtsch. med. Wschr.*, 1911, 37, 1462. — 314. SUH, T. H., C. H. WANG and R. K. S. LIM, *Chin. J. Physiol.*, 1936, 10, 61-77. D'après *Ber. ges. Physiol.*, 1936, 94, 451. — 315. SUNG, C. Y. and E. L. WAY, *J. Pharmacol.*, 1953, 108, 1-10. — 316. SZERB, J. C., *XXe Congr. internat. Physiol.*, Bruxelles, (Comm.), 1956, 870-871. — 317. SZERB, J. et J. JACOB, *Experientia* (Basel), 1951, 7, 466-467. — 318. TATUM, A. L., M. H. SEEVERS and K. H. COLLINS, *J. Pharmacol.*, 1929, 36, 447-475. — 319. TERADA, B. and M. HORIDA, *Jap. J. med. Sci.*, (IV Pharmacol.), *Abstr.*, 1933, 7, (39). — 320. TO, S. and A. RIN, *Jap. J. med. Sci.* (IV Pharmacol.), 1933, 7, 11[†]-15[†].

321. TOFT, H. I., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1945, 70, 370-382. — 322. VAUGHAN WILLIAMS, E. M. and D. H. P. STREETEN, *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 263-272. — 323. VOGT, M., *J. Physiol.* (Lond.), 1954, 123, 451-481. — 324. WANG, R. I. H. and J. A. BAIN, *J. Pharmacol.*, 1951, 103, 365. — 325. WANG, S. C. and H. L. BORISON, *Amer. J. Physiol.*, 1951, 166, 712-717. — 326. WATTS, D. T., *J. Pharmacol.*, 1951, 102, 269-271. — 327. WEBER, H., *Verh. Kongr. inn. Med.*, 1904, 21, 616-619. — 328. WEGER, P. und C. AMSLER, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1936, 181, 489-493. — 329. WESCOE, W. C., R. E. GREEN, B. P. MCNAMARA and S. KROP, *J. Pharmacol.*, 1948, 92, 63-72. — 330. WHITELOCK, O. v. St., etc., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1959, 80, 551-1045 (Symposium).

331. WHITTAKER, V. P., *Physiol. Rev.*, 1951, 31, 312-343. — 332. WIKLER, A., *Pharmacol. Rev.*, 1950, 2, 435-506. — 333. WIKLER, A., K. FRANK and A. J. EISENMAN, *Fed. Proc.*, 1947, 6, 384. — 334. WILDER SMITH, A. E., *Helv. chim. Acta*, 1959, 42, 1764-1771. — 335. WILDER SMITH, A. E., *Helv. chim. Acta*, 1959, 42, 1771-1779. — 336. WINTER, C. A. and L. FLATAKER, *J. Pharmacol.*, 1951, 103, 93-105. — 337. WITKOWSKI, L., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1877, 7, 247-270. — 338. WOLFF, H., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1913, 74, 298-310. — 339. WOLFF, H. G. and J. D. HARDY, *Physiol. Rev.*, 1947, 27, 167-199. — 340. WOLFF, H. G., J. D. HARDY and H. GOODELL, *J. clin. Invest.*, 1940, 19, 659-680.

341. WRAMNER, T., *Acta physiol. scand.*, 1945, 9, 336-340. — 342. WRIGHT, C. I., *J. Pharmacol.*, 1941, 72, 45-46. — 343. WRIGHT, E. B., *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 780-781. — 344. WRIGHT, C. I. and J. C. SABINE, *J. Pharmacol.*, 1943, 78, 375-383. — 345. YONKMAN, F. F., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, 51, 59-82. — 346. YOUNG, D. C., R. A. V. PLOEG, R. M. FEATHERSTONE and E. G. GROSS, *J. Pharmacol.*, 1955, 114, 33-37. — 347. ZAUDER, H. L., *J. Pharmacol.*, 1951, 101, 40-46. — 348. ZEIGAN, *Ther. Mh.*, 1904, 18, 193-196.
-

