

de cette demi-vie et le type ou l'ancienneté du diabète, l'âge ou le sexe des malades, ou le traitement. Le tableau ci-dessous indique un certain nombre de valeurs moyennes, chez le sujet normal et le diabétique. On constate sur ce tableau que dans cette série de patients le taux des 17-hydroxycorticoides plasmatiques avant l'épreuve est anormalement élevé (19,2 $\mu\text{g p. } 100$) ; ce fait est dû à ce que, parmi ces

Sujets	Nombre de sujets	Demi-vie biologique du cortisol	17-OH-St plasmat (en $\mu\text{g p. } 100 \text{ cm}^3$)			17-OH-St urinaires (en mg p. 24 h)	
			avant épreuve	après 5 mn	après 90 mn	avant épreuve	après épreuve
normaux	6	114	13,8	88,9	51	4,27	17,72
diabétiques ..	13	121	19,2	88,2	50	5,90	16,51

Epreuve de disparition du cortisol injecté.

13 diabétiques figurent 3 cas à forte instabilité glycémique, dont il a été fait mention plus haut ; il convient du reste de noter que chez ces 3 patients la courbe de disparition du cortisol injecté n'a pas présenté d'anomalies.

En conclusion, au cours du diabète sucré le taux des 17-hydroxycorticoides plasmatiques est normal et il en est de même de la demi-vie biologique du cortisol injecté. Cependant sous l'effet de variations brusques et importantes de la glycémie le taux des corticoïdes du plasma peut s'élever transitoirement.

**Etude du comportement et du changement de couleur
du *Phoxinus phoxinus* Linné.**

soumis à l'action des drogues psychotropes.

Influence du pH et de la composition du milieu.

par J. THUILLIER, H. NAKAJIMA, J. L'HUILLIER et L. BAGINSKI.

Parmi les Poissons les plus employés pour des études psycho-pharmacologiques, le *Betta splendens* (poisson combattant du Siam) est surtout utilisé pour son comportement agressif (1* à 4*) et le *Lebistes*

(1*) E. J. Walaszek et L. Abood, *Science*, 1956, t. 124, p. 440.

(2*) A. Ceylan, *Rev. Hist. nat. appl.* 1^{re} partie, 1925, t. 6, p. 311.

(3*) L. Y. Evans, L. H. Gerominus, C. Kornetsky et H. A. Abramson, *Science*, 1956, t. 123, p. 26.

(4*) J. R. Boissier et J. Pagny, *Thérapie*, 1959, t. 14, p. 324.

reticulatus (Guppy) pour ses changements de couleur (5* à 8*) ; l'un de nous a montré que le *Phoxinus phoxinus* Linné (Vairon), facile à se procurer, peu onéreux, et dont les pharmacologistes se servent pour mesurer des activités hypnotiques (9*) peut également permettre l'étude comparative de certaines drogues neuropsychotropes (10*).

Les réactions de comportement et les changements de couleur du *Phoxinus ph. L.* étant nettement influencés par la composition du milieu et la valeur du pH, nous étudions ici les résultats obtenus à l'occasion d'une étude systématique.

Matériel et méthodes. — Poissons. — Les *Phoxinus ph. L.* d'un poids moyen de 1,5 g sont conservés dans un aquarium rempli d'eau de la Ville de Paris, constamment renouvelée et aérée. Dix minutes avant et pendant toute la durée des expériences, les poissons sont exposés à une source lumineuse d'intensité invariable (ampoule de 820 Lm) de façon à ce que l'expansion ou la contraction des chromatophores soient indépendantes de l'éclairement.

Produit étudié	Concentration en gramme p. 1000 ml	Eau de Paris			Eau déminéralisée		
		Noircis- sement	Excita- tion	Convul- sions	Noircis- sement	Excita- tion	Convul- sions
Imipramine	0,05 g ¹⁰⁰ / _{ml}	+	+	+	0	0	0
Lysergamide	0,005 g ¹⁰⁰ / _{ml}	+	+	0	++	+	0
Centrophénoxine ..	0,5 g ¹⁰⁰ / _{ml}	+	+	+	0	0	0

Tableau I. — Réactions du *Phoxinus phoxinus* Linné dans l'Eau de Paris et l'eau déminéralisée.

L'intensité des réactions (noircissement et comportement) est notée 5 minutes après l'immersion du *Phoxinus p.* Linné dans la solution de drogues psychotropes.

0 = pas de réaction ; + = réaction modérée ; ++ = réaction forte.

DROGUES PSYCHOTROPES. — On a choisi 3 drogues psychotropes possédant des actions caractéristiques : le N-(gamma) diméthyl amino-propyl-iminodibenzyle (imipramine) ; le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) (lysergamide) ; l'ester diméthylaminoéthylque de l'acide *p*.chlorophénoxy-acétique (centrophénoxine). Les concentrations de chaque produit sont préparées dans l'eau distillée sous forme de solutions-mères calculées pour que la dose moyenne efficace soit contenue dans 1 ml qui était ajouté à un volume fixe de 200 ml du milieu choisi.

MILIEU ET pH. — Les poissons ont été immergés dans différents milieux : eau de Paris ; eau distillée aérée ; solution de Ringer pour poissons (composition : ClNa, 0,75 g, ClK, 0,02 g, CO₃NaH, 0,02 g ;

(5*) B. Berde et A. Cerletti, *Helv. Physiol. Acta*, 1956, t. 14, p. 325.

(6*) B. Berde et A. Cerletti, *Z. ges. exp. Med.*, 1957, t. 129, p. 149.

(7*) D. L. Keller et W. W. Umbreit, *Science*, 1956, t. 124, p. 407.

(8*) A. Cerletti et B. Berde, *Experientia*, 1955, t. 11, p. 312.

(9*) P. Binet, *Produits Pharmaceutiques*, 1961, t. 16, p. 3.

(10*) J. Thuillier, P. Rumpf et G. Thuillier, *C. R. Soc. Biol.*, 1959, t. 153, p. 1914.

Cl_2Ca , 0,02 g ; H_2O : 100 ml) et des solutions de Ringer dans lesquelles on a supprimé l'un des composants (voir tableau II).

Produit étudié	Ringer normal			Ringer sans ClNa			Ringer sans ClK			Ringer sans CaHNa			Ringer sans Cl_2Ca		
	N	E	C	N	E	C	N	E	C	N	E	C	N	E	C
Imipramine (*)	++	+	+	++	+	+	++	+	+	0	0	0	++	+	+
Lysergamide (*)	++	+	0	++	+	0	++	+	+	0	+	0	++	+	0
Centrophénoxine (*)	++	+	+	++	+	+	++	-	+	0	0	0	++	+	+

(*) Concentrations identiques à celles du tableau I.

Tableau II. — Réaction du *Phoxinus phoxinus* Linné dans des solutions de Ringer normal et Ringer modifié.

N = noircissement ; E = excitation ; C = convulsions ; 0 = pas de réaction ; + = réaction modérée ; ++ = réaction forte.

Pour obtenir des pH variés on a utilisé différentes compositions : tampons phosphates M/15, de façon à étaler une gamme comprise entre 5,5 et 7,7.

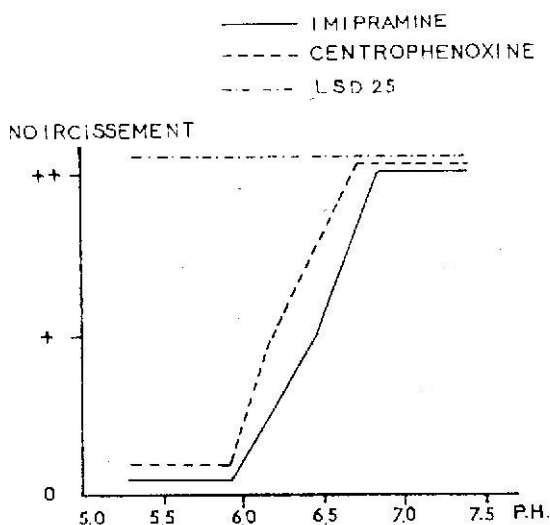


Fig. 1. — Influence du pH sur le noircissement du *Phoxinus phoxinus* Linné provoqué par certaines drogues psychotropes. Observation 5 minutes après immersion du Poisson.

pH obtenus avec tampons phosphates M/15 ; concentrations d'imipramine, centrophénoxine LSD 25 (lysergamide), voir tableau I.

CRITÈRE D'OBSERVATION. — Le comportement du Poisson était observé de façon à noter les stades successifs suivants : a) perte d'équilibre isolée ; b) excitation et augmentation des mouvements de nage (+) ; c) convulsions (++) . La coloration consistant essentiellement

en un noircissement pouvait être : a) soit localisée à la ligne axiale des chromatophores ; b) soit totale avec persistance de quelques taches claires (+) ; c) soit totale et généralisée (++).

Résultats. — I. INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU MILIEU. — a. *Eau de la Ville de Paris et eau distillée.* — Nous avons constaté que les réactions du *Phoxinus ph. L.* soumis à l'action de drogues psychotropes variaient suivant que le poisson était immergé dans l'eau de Paris (*) et l'eau distillée (**). Ainsi dans le tableau I on peut voir, qu'exception faite pour le lysergamide, les réactions sont négatives dans l'eau distillée alors que l'eau de Paris facilite soit l'excitation, soit l'expansion des chromatophores.

b. *Ringer normal et solutions de Ringer modifiées.* — Dans le tableau II sont groupés les résultats obtenus avec 6 solutions de Ringer

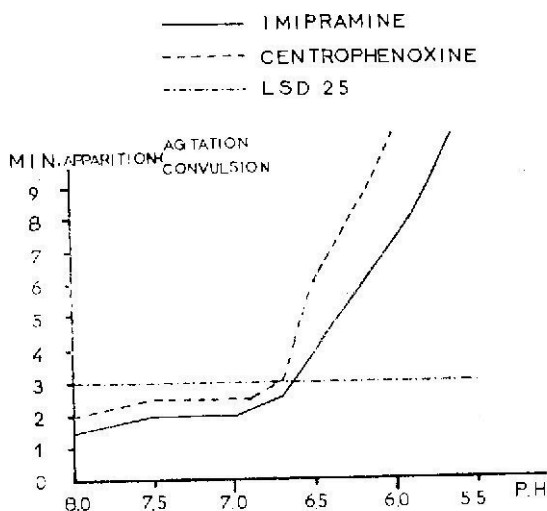


Fig. 2. — Temps d'apparition de l'agitation et des convulsions chez le *Phoxinus phoxinus* Linnaeus. Variation en fonction des pH des milieux.

différentes. Il est encore intéressant de noter que des différences assez considérables peuvent être enregistrées dans les réactions du *Phoxinus ph. L.* à l'imipramine et à la centrophénoxine suivant la présence ou l'absence de bicarbonate de sodium dans le Ringer qui facilite les réactions mais seule, dans ce cas encore, l'action du lysergamide paraît indépendante de la présence de ce composant.

II. INFLUENCE DU pH SUR LA RÉACTION. — Les figures 1 et 2 montrent les variations du noircissement et de l'excitation du *Phoxinus ph. L.* produites par les drogues sous l'influence du pH. On peut là encore

(*) Eau de Paris : pH moyen = 7,4 ; résistance électrique 2490 ohm ; chaux 0,2 mg/litre, Ca 120 mg/litre, Cl déchloruré : 20 mg/l ; N des nitrates 3 mg/l (renseign. communiqués par le Service des Eaux de Paris).

(**) Eau distillée du laboratoire ; pH = 5,5.

noter que c'est entre les pH 6 et 7 que se situe la zone optima dans laquelle on peut pour l'imipramine et la centrophénoxine, observer le maximum de réactions chez le Poisson (noircissement et excitation). Ici encore le lysergamide ne paraît pas subir l'influence du pH.

Discussion. — Les résultats présentés indiquent d'abord qu'une même drogue psychotrope peut provoquer chez le *Phoxinus ph. L.* et chez d'autres poissons (***) des réactions différentes (coloration, comportement) suivant la composition du milieu et le pH des solutions utilisées. L'action de certaines drogues cependant (par exemple de lysergamide) ne paraît pas être influencée par ces facteurs.

Il est vraisemblable que certaines conditions de milieu, composition, équilibre ionique, acidité, alcalinité, facilitent l'ionisation des molécules psychotropes qui agiraient alors mieux sous forme dissociée ou instable ; l'étude de la stabilité de ces molécules ou la cinétique de leur hydrolyse comparées aux résultats pharmacodynamiques observés dans les milieux de pH différents pourraient peut-être donner des informations utiles sur le mécanisme d'action de ces substances.

Quoi qu'il en soit, étant donné l'intérêt des techniques psychopharmacologiques utilisant le Poisson pour la discrimination rapide des propriétés générales d'une drogue psychotrope, il apparaît nécessaire pour que ces méthodes déjà peu spécifiques gardent une certaine valeur, d'établir lors de leur emploi un protocole qui précise pour chaque concentration de drogue examinée, la composition du milieu et la valeur du pH ; de plus en faisant varier systématiquement ces conditions, on aura l'avantage de faciliter à la substance étudiée plusieurs gammes de possibilités réactionnelles.

(Unité de Recherches de Psycho-Pharmacologie
de l'Institut National d'Hygiène,
Clinique des Maladies Mentales, Hôpital Sainte Anne, Paris).

Influence de l'hypophysectomie sur l'ulcère expérimental de contrainte. Test de la pente de restriction,

par S. BONFILS, M. DUBRASQUET, F. POTET et A. LANBLING.

Etudiant les facteurs mis en jeu dans la production de l'ulcère expérimental de contrainte du Rat blanc, Brodie et Hanson (1) d'une part, Menguy (2) de l'autre, ont analysé l'action de l'hypophysectomie. Leurs résultats sont concordants et montrent une absence totale de protection.

(***) Nous avons aussi vérifié ces résultats chez le *Lebistes reticulatus*.

(1) D. A. Brodie et H. M. Hanson, *Gastroenterology* 1960, t. 38, p. 353.

(2) R. Menguy, *Am. J. Digest. Dis.*, 1960, t. 5, p. 911.