

Extrait de la « Gazette Médicale de France », tome 82, n° 10 du 14-3-75, pp. 1145-1150

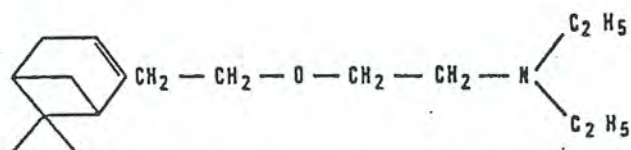
Influence de la nopoxamine* sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine chez l'animal d'expérience

T. Balea, R. Baronnet, R. Desprairies**

Le but de la présente étude est de chercher à objectiver, par le dosage de la salicylémie, une éventuelle variation de l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine en présence ou non de nopoxamine (1, 2).

Les crèmes testées contiennent 10 % de salicylate de diéthylamine ; elles diffèrent uniquement par la présence ou l'absence de chlorhydrate de nopoxamine à la concentration de 1 %.

La nopoxamine, dont la formule développée est la suivante :



est un éther d'un amino-alcool (le diéthylamino éthanol) et d'un alcool terpénique dérivé du β pinène (le diméthyl -6-6 norpinényl - 2) - 2 éthanol).

Matériel et méthode

Préparation des animaux

L'expérimentation est conduite sur des lapins mâles, fauve de Bourgogne, d'un poids moyen de 2,5 kg. Les animaux sont épilés au rasoir électrique, sur un carré abdominal de 15 x 15 cm, dans la soirée précédant l'essai qui débute le lendemain à 8 heures.

* Ou myrtécaine (D.C.I) et principe actif de la spécialité Algésal Suractive — Lab. Latema.

** Avec la collaboration de Mme J. Maugard

L'anesthésie est faite au nembutal I.V. (30 mg. kg). Un cathéter, placé dans la saphène, permet l'héparinisation (5 000 unités/kg) et l'anesthésie complémentaire en cas de besoin.

Les prélèvements sanguins (5 ml par prélèvement) sont réalisés aux temps 0, 3, 6, 7, 9 et 11 heures à l'aide d'un cathéter de fin diamètre introduit dans la jugulaire externe. La volémie est maintenue, après chaque prélèvement, par administration veineuse d'un volume égal de sérum physiologique.

L'animal étant attaché sur une table de contention, on applique immédiatement après le prélèvement témoin (T. 0), 5 grammes de crème sur la zone épilée. L'application est faite à la main, par massage doux jusqu'à pénétration complète.

Deux expériences (I et II) sont effectuées à 15 jours d'intervalle sur les mêmes animaux (12 lapins répartis en 2 lots de 6 animaux).

Expérience I

— lot n° 1 (6 animaux) : application de crème avec nopoxamine (tubes A) ;

— lot n° 2 (6 animaux) : application de crème sans nopoxamine (tubes B).

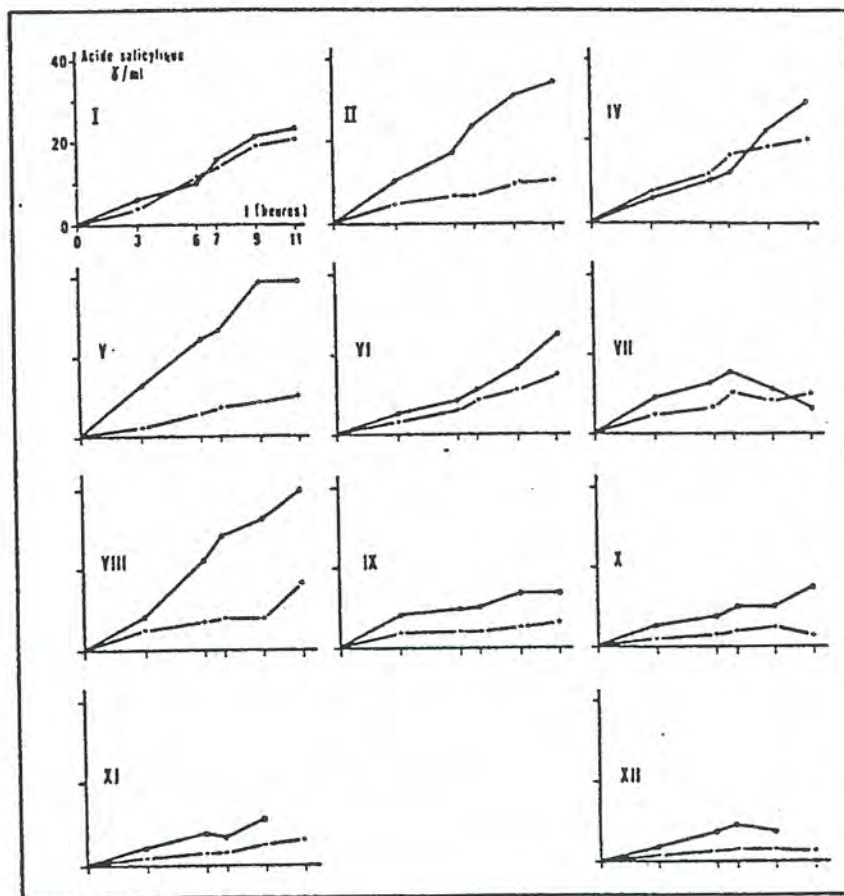
Expérience II

— lot n° 1 (6 animaux) : application de crème sans nopoxamine (tubes B) ;

— lot n° 2 (6 animaux) : application de crème avec nopoxamine (tubes A).

L'expérimentation est conduite « en aveugle après randomisation.

Fig. 1 : Courbes Individuelles de salicylémie.
 (—) : avec Nopoxamine
 (---) : sans Nopoxamine



Dosage de la salicylémie

La technique de dosage dérive de la méthode proposée par Brodie et Coburn (3). Le principe consiste en une extraction de l'acide salicylique sanguin par le dichloro 1-2 éthylène et retour en phase aqueuse sous forme de complexe de fer. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration de l'ion salicylate. La lecture est faite au spectrophotomètre à 520 m μ . Dans les conditions de dosage, le taux d'extraction de l'acide salicylique est de 85 %. Une gamme d'étalonnage est faite à partir d'une solution standard d'acide salicylique à 10 mcg/ml. La précision du dosage est de $\pm 1,3$ mcg/ml.

Résultats

Ils sont consignés dans les tableaux I et II et schématisés par la figure 1.

Ces résultats ne portent que sur onze animaux, le lapin III étant mort dès le début des essais par syncope anesthésique.

Avec les deux préparations et chez tous les animaux, la salicylémie augmente régulièrement en fonction du temps, de façon relativement linéaire, jusqu'à 11 heures ou 7 heures (nos VII et XII) après l'administration des produits.

Il apparaît cependant que l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine varie d'un animal à l'autre, ce dont témoignent les déviations standards et la variation des pentes des droites individuelles de régression de la salicylémie dans le temps (tableau III).

La comparaison des courbes individuelles de salicylémie avec et sans nopoxamine faite par le test « t » de Student montre que :

- Il n'y a pas de variation significative du paramètre sous l'influence de la nopoxamine

chez 3 animaux : I ($t = 1,348$: N.S.***), IV ($t = 0,518$: N.S.), VII ($t = 1,688$: N.S.).

• Une différence très significative aux seuils de 5 et 1 % apparaît pour les animaux : II ($t = 3,380$), V ($t = 3,411$), VIII ($t = 3,364$), IX ($t = 4,256$), X ($t = 3,062$), XI ($t = 2,229$), XII ($t = 2,333$).

• La différence est très proche du niveau 5 % pour le lapin n° VI ($t = 2,061$).

La comparaison des groupes est effectuée après détermination préalable des pentes des courbes de salicylémie (les variations en fonction du temps étant linéaires jusqu'à 7 heures ou 11 heures), par analyse de variance sur les pentes ainsi calculées (tableau III et figure II).

La pente moyenne est égale à 2,16 dans le groupe traité par la préparation avec nopoxamine (A) et 1,01 dans le groupe traité par la préparation sans nopoxamine (B). La différence est hautement significative ($F = 8,322$ soit $p < 0,01$). L'existence d'une ordonnée à l'origine de très faible valeur reflète uniquement l'erreur expérimentale.

*** N.S. : non significatif

Tableau I : Tubes (A) contenant la Nopoxamine à 1%.

Lapins N°	Salicylémie (mcg/ml) en fonction du temps (heure)						a	b	r
	0	3	6	7	9	11			
I	0	6	10	15	21	23	2,24	- 0,3	0,99
II	0	10	17	24	31	34	3,38	- 0,5	0,99
III	+								
IV	0	6	10	12	22	29	2,20	- 1,0	0,95
V	0	7	24	26	38	38	4,28	- 2,4	0,98
VI	0	5	8	11	17	25	1,76	- 0,6	0,97
VII	0	9	13	15	11	7	1,38	+ 2,7	0,84
VIII	0	8	23	28	33	40	3,90	- 1,1	0,99
IX	0	8	10	10	14	14	1,40	+ 1,4	0,95
X	0	5	7	10	10	15	1,14	+ 0,7	0,97
XI	0	3	7	6	11	/	1,14	- 0,3	0,97
XII	0	3	7	9	7	/	0,94	+ 0,5	0,92
\bar{x}	0	6,36	12,36	15,09	19,54	25,00	2,16	- 0,13	0,95
$\pm Sd$	0	2,29	6,26	7,50	10,45	11,40	1,18	0,93	

Tableau II : Tubes (B) sans Nopoxamine.

Lapins N°	Salicylémie (mcg/ml) en fonction du temps (heure)						a	b	r
	0	3	6	7	9	11			
I	0	6	11	14	19	21	2,06	- 0,3	0,99
II	0	5	7	7	10	11	1,02	+ 0,7	0,97
III	+								
IV	0	7	12	16	18	20	2,04	+ 0,4	0,99
V	0	2	5	7	8	10	0,94	- 0,3	0,99
VI	0	4	7	9	12	15	1,30	- 0,1	0,99
VII	0	5	7	10	9	10	1,06	+ 0,9	0,94
VIII	0	5	7	8	8	17	0,90	+ 1,1	0,94
IX	0	4	4	4	5	7	0,48	+ 1,0	0,87
X	0	2	3	4	5	3	0,54	+ 0,1	0,99
XI	0	3	3	3	5	6	0,46	+ 0,5	0,91
XII	0	3	3	3	3	3	0,30	+ 0,9	0,79
\bar{x}	0	4,18	6,27	7,72	9,27	11,18	1,01	+ 0,44	0,99
$\pm Sd$	0	1,60	3,10	4,34	5,25	6,35	0,60	0,52	

Tableau III : Régression de la salicylémie sur le temps dans les groupes A et B. Pentés des droites de régression.

Lapins N°	I	II	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Pente P_{rA} , des lapins du groupe A	2,24	3,38	2,20	4,28	1,76	1,38	3,90	1,40	1,14	1,14	0,94
Pente P_{rB} , des lapins du groupe B	2,06	1,02	2,04	0,94	1,30	1,06	0,90	0,48	0,54	0,46	0,30
Δp	0,18	2,36	0,16	3,34	0,46	0,32	3,00	0,92	0,60	0,68	0,64

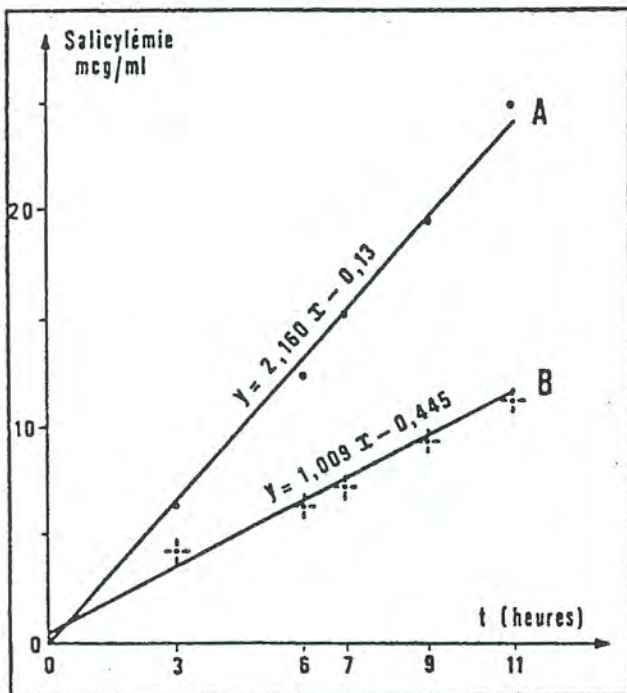


Fig. II : Valeurs moyennes de la salicylémie avec (A) et sans (B) Nopoxamine et droites de régression de la salicylémie dans le temps.

Commentaires

La nopoxamine élève donc significativement la salicylémie des animaux traités par ce principe actif.

Un tel phénomène peut s'expliquer si l'on admet que la nopoxamine accroît la résorption percutanée du salicylate de diéthylamine en augmentant localement la perméabilité capillaire.

Ce point de vue est vérifié sur le lapin Albinos de 2,5 kg en moyenne dont le ventre est soigneusement épilé la veille de l'essai. Il reçoit, par la veine marginale de l'oreille, 1 ml/kg d'une solution à 1 % de bleu trypan. Dix minutes plus tard, un coton imbibé de chloroforme est appliqué pendant 30 secondes de part et d'autre de la ligne médiane de la surface épilée. Le temps d'apparition d'une coloration bleue est ensuite noté (T. 0).

Cinq injections intradermiques, de 0,1 à 0,5 ml, d'une solution à 2,5 % de nopoxamine sont alors effectuées à droite de la ligne médiane, le côté gauche recevant les mêmes volumes de l'excipient de cette solution.

Comme précédemment, et 10 minutes plus tard, des tampons de chloroforme sont placés simultanément sur chaque papule formée par un même volume des deux solutions.

Les temps respectifs d'apparition de la coloration bleue, regroupés dans le tableau IV ci-après, démontrent le bien-fondé de cette hypothèse.

Résumé : La nopoxamine influence très positivement la résorption percutanée du salicylate de diéthylamine, la salicylémie qui en résulte pouvant atteindre un taux deux fois plus élevé qu'en son absence. Cet effet peut s'expliquer par l'accroissement de la perméabilité capillaire que cette substance est capable de provoquer localement.

Summary: Nopoxamine has an effective influence on Diethylamine Salicylate percutaneous absorption.

The resulting salicylate blood level could be as much as twice higher than without addition of nopoxamine. That effect can be explained by the increase of capillary permeability which is induced locally by that substance.

1. Baronnet R., Gaudin O. — Etude d'éthers oxydés aminés d'alcools terpéniques. Ann. Pharm. Fr., 1966, 24, 185.
2. Brevet français n° 1266743. B.S.M. 39 M.
3. Brodie B., Coburn A.F. — The determination of salicylic acid in plasma. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1944, 80, 114

Tableau IV.

Volumes des solutions injectées	Temps en minutes							
	Lapin 1		Lapin 2		Lapin 3		Lapin 4	
	Droit nopo.	Gauche excip.	Droit nopo.	Gauche excip.	Droit nopo.	Gauche excip.	Droit nopo.	Gauche excip.
0,0 ml (T.O.)	2,00	2,10	3,05	3,00	2,30	2,35	2,00	2,10
0,1 ml	/	/	/	/	2,00	4,00	4,00	6,20
0,2 ml	6,00	8,30	1,20	3,00	1,45	2,30	3,10	6,30
0,3 ml	7,00	9,00	1,30	3,45	/	/	/	/
0,4 ml	6,15	8,30	1,45	4,00	1,30	2,30	2,00	6,30
0,5 ml	4,30	9,45	2,15	5,00	/	/	/	/