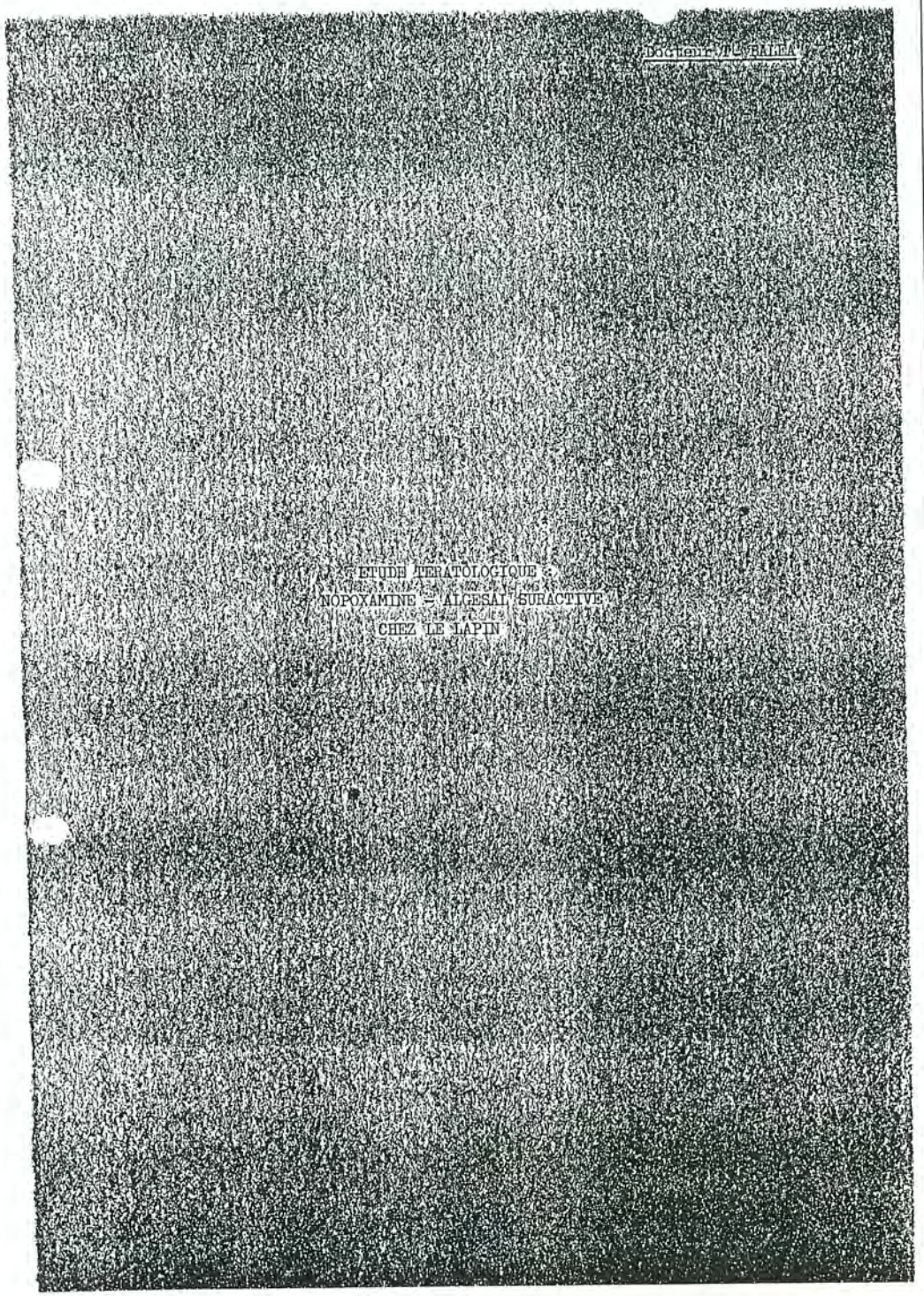


Docteur V.D. BALÉA

ETUDE TERATOLOGIQUE
NOPOXAMINE - ALGESAL SURACTIVE
CHEZ LE LAPIN

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE T. BALÉA

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
DIPLÔMÉ DE L'INSTITUT PASTEUR
EXPERT TOXICOLOGUE-PHARMACOLOGUE

7, AVENUE DE LA PORTE DE VILLIERS
75017 PARIS

TÉL. : 754-15-75 ET 469-23-40

Je soussigné, Expert toxicologue-pharmacologue, agréé par le Ministère de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale, par arrêté du 17 décembre 1973, pour vérifier les propriétés des médicaments conformément à l'article L - 601 du Code de la Santé Publique,

déclare avoir effectué, à la demande des Laboratoires de Thérapeutique Moderne LATEMA - 11 bis, rue Balzac à Paris, l'étude teratologique de la NOPOXAMINE ou Homomyrtén yloxy-2 diéthylamino-1 éthane et de leur préparation ALGESAL suractivé, dont la formule est la suivante:

- Salicylate de Diéthylamine		10 g
- Nopoxamine		1 g
- Excipient	q.s.p.	100 g

Les techniques d'étude utilisées ainsi que les resultats obtenus figurent en détai dans le présent rapport d'expertise, pour valoir ce que de droit.

Fait à Paris, le 24 AOUT 1977

ETUDE EXPERIMENTALE

La recherche des effets tératogènes de la NOPOXAMINE, ainsi que de l'ALGESAL, a été effectuée chez le rat et chez le lapin.

Les techniques utilisées, ainsi que le détail des résultats obtenus, figurent dans les pages suivantes.

PLAN DE TRAVAIL

Chez le LAPIN

. Recherche de l'action embryotoxique et tératogène.

Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide d'une machine à calculer Texas Instruments, Modèle SR-51-II, et le degré de signification déterminé selon le test de Fisher-Student:

*	$p < 0,05$	***	$p < 0,01$
**	$p < 0,02$	****	$p < 0,001$

CHEZ LE LAPIN

La recherche d'un éventuel effet embryotoxique et tératogène de la NOPOXAMINE et de l'ALGESAL chez la lapine a été pratiquée sur des sujets de race Fauve de Bourgogne, âgés de 15 à 20 semaines, pesant environ 3,6 kg.

Les animaux ont été placés dans des cages individuelles en aluminium anodisé, d'une longueur de 48,7 cm, largeur de 39,5 cm et hauteur de 28 cm.

L'animalerie était chauffée à 20° C (± 4) et l'hygrométrie était réglée à 55 % d'humidité relative (± 10 %). L'air était renouvelé 4 fois par heure et la lumière artificielle était maintenue 14 heures par jour. La litière était composée de sciure stérilisée.

L'alimentation était composée d'un aliment complet standard pour lapins élevage et d'eau distribués à volonté (voir annexe).

La constitution des lots a été faite par tirage au sort dans un groupe de 80 lapines primipares. Chaque femelle est portée dans la cage du mâle où elle reste 4 heures. L'accouplement est contrôlé de visu.

Comme pour le rat, les doses administrées ont été choisies en fonction de celles qui sont utilisées en thérapeutique.

On sait que les doses tératogènes d'une substance sont le plus souvent faibles. Il convient de ne pas tuer "in utero" les embryons, afin de mettre en évidence d'éventuelles malformations. En général, l'embryotoxicité est plus élevée que la toxicité constatée sur la mère. D'autre part, il est connu que l'action tératogène est en relation avec la dose administrée.

Balea, T. 1977a

Pour ces raisons, une dose relativement faible et une dose relativement forte sont choisies :

Lot A	Traité avec la NOPOXAMINE	2 mg/kg
Lot B	Traité avec la NOPOXAMINE	5 mg/kg
Lot C	Traité avec la NOPOXAMINE	10 mg/kg
Lot D	TEMOIN CMC	
Lot E	Traité avec la préparation ALGESAL SURACTIVE (soit 2 mg de Nopoxamine et 20 mg de Salicylate de Diéthylamine par kg)	0,2 ml/kg
Lot F	Traité avec la préparation ALGESAL SURACTIVE (soit 5 mg de Nopoxamine et 50 mg de Salicylate de Diéthylamine par kg).	0,5 ml/kg

Le traitement a été renouvelé tous les jours, par gavage, du 6e au 18e jour de la gestation.

La NOPOXAMINE a été mise en suspension à 1 % dans la carboxyméthylcellulos sodique à 0.5 % dans l'eau ; elle a été administrée à la dose de 0,2, 0,5 et 1 ml par kg de poids corporel, le pH étant amené à 6.8.

La préparation ALGESAL SURACTIVE a été reconstituée en mettant en suspension 1 gramme de NOPOXAMINE et 10 grammes de Salicylate de Diéthylamine dans 100 ml de solution de CMC sodique à 0.5 % ; le pH étant amené à 7.75, la préparation est administrée aux doses de 0,2 et 0,5 ml/kg.

Le cannibalisme des mères étant fréquent dans cette espèce, nous avons donc considéré qu'il était préférable de sacrifier toutes les femelles 28 jours après la date de l'accouplement.

EXAMENS PRATIQUES

Le contrôle de l'évolution pondérale de la femelle aux 1er, 6e, 18e et 28e jours de la gestation nous permet de déceler la possibilité d'un avortement et d'apprécier les effets toxiques sur la mère.

Le sacrifice avant la mise bas nous donne les renseignements suivants :

- nombre et emplacement des foetus. Appréciation de leur vitalité intra-utérine (mouvements) et de leur viabilité (présence d'un réflexe respiratoire). Poids des foetus.

- étude des annexes foetales : aspect (normal, granuleux ou scléreux) et pesée des placentas.

- présence et nombre de résorptions possibles.

- présence de foetus morts ou macérés.

- aspect des ovaires, nombre de corps jaunes.

- le point essentiel de cette étude étant la recherche d'un éventuel effet tératogène, nous avons pratiqué un examen très attentif de chaque portée, afin de détecter les malformations possibles les plus importantes.

  Notre technique s'inspire des travaux de Wilson (Embryological Considerations in Teratology - Univ. Chicago Press, 1966). Après un examen macroscopique, la totalité des foetus est soumise à un examen radiologique à l'aide d'un appareil CGR Securix 950 équipé d'une lampe de 90 Kvolts). Les sujets présentant des anomalies squelettiques sont fixés à l'alcool puis colorés à l'alizarine et photographiés. Les autres sont fixés dans le formol à 10 % en vue d'un examen à la loupe binoculaire, à la faveur des coupes suivantes :

Balea, T. 1977a

- coupe longitudinale dont le plan passe par la colonne vertébrale ;

- coupe longitudinale dont le plan est perpendiculaire au précédent et passe au milieu de l'hypocondre ;

- coupe transversale passant :
  - . au niveau des yeux
  - . au niveau des oreilles
  - . au milieu du cou
  - . au milieu du thorax
  - . au niveau de l'ombilic.

Sur tous les foetus, qu'ils soient coupés transversalement ou longitudinalement, l'examen du palais et de la langue est effectué.

L'ensemble de ces examens cherche à mettre en évidence les malformations suivantes :

Tête	anencéphalie exencéphalie encéphalocèle microencéphalie hydroencéphalie
Yeux	anophtalmie microphtalmie
Paupières	ablépharie cyclopie
Oreilles	bourrelet pavillon
Bouche	lèvres - bec de lièvre langue - aglossie bifidité macroglossie palais - fente

Cou	présence de fistule
Membres	ectromélie brachymélie micromélie phocomélie hémimélie ectropodie ectrodactylie machydactylie hypodactylie hyperdactylie
Colonne vertébrale	torsion de la queue anourie spina bifida
Thorax	coeur - ectopie
Abdomen	hernie - ombilicale - inguinale foie - ectopie ombilicale - ectopie thoracique rein - condure (fer à cheval) - ectopie ovaires - synovarie - polyvarie testicules - anorchidie - polyorchidie
Anus	perforation absence

RESULTATS

Ils figurent dans les tableaux des pages suivantes.

Les premiers cinq tableaux nous donnent le nombre, par portée, des foetus prélevés : vivants, morts, macérés ; le nombre des nodules de résorption et le nombre des corps jaunes, le poids moyen des foetus et des placentas, ainsi que les anomalies trouvées.

Balea, T. 1977a

Ensuite, nous trouvons les moyennes par lot, ainsi que les pourcentages avec les significations respectives.

Analyse de la gestation

Les constatations suivantes peuvent être faites à l'examen de ces résultats :

- Il n'y a aucune action significative sur le taux de fécondation ou sur la nidation.
- Le nombre moyen de foetus vivants par portée est sensiblement le même dans tous les lots traités, comparativement aux témoins.
- Il n'y a pas d'augmentation du pourcentage de résorptions par rapport au nombre d'implantations ou par rapport au nombre de foetus vivants dans chaque portée.
- Il n'y a pas eu d'avortement.
- La présence de quelques foetus morts in utero ou macérés est uniformément répartie dans les différents lots.

Ces résultats permettent de dire que la NOPOXAMINE et l'ALGESAL sont dénués, à ces doses, d'action embryotoxique ou foetotoxique.

Etude des foetus

Le nombre et le poids moyen des foetus, chez les femelles traitées, sont comparables à ceux des témoins.

La vitalité intra-utérine et le réflexe respiratoire sont normaux dans toutes les séries expérimentales.

L'examen du squelette a montré quelques modifications dans la forme ou le nombre des côtes ; ainsi, nous avons constaté la présence d'une paire de côtes supplémentaires chez un foetus des femelles nº 9, nº 14, nº 19, nº 36, nº 50 et nº 59 et des côtes dont l'extrémité est élargie et aplatie chez un foetus de la femelle nº 24. En dehors de cette dernière observation, qui elle seule peut être acceptée comme une anomalie, l'apparition d'une paire de côtes supplémentaire doit être considérée comme une variation morphologique sans aucune signification pathologique. De plus, elle est retrouvée aussi bien chez les animaux traités que chez les témoins.

Quel que soit le lot considéré, l'examen macroscopique soigneux des foetus prélevés et disséqués n'a pas révélé, dans l'ensemble, d'anomalies majeures. Seuls, deux fentes palatines (F nº 6 et F nº 33), une hydronéphrose (F nº 36), un hydrocéphale (F nº 15) et une hernie ombilicale (F nº 45) ont été les lésions que nous avons notées sur les 422 foetus examinés.

Le total de ces anomalies, soit 6 sur 422, n'est que de 1,4 % et ne dépasse pas 2,77 % par lot, pourcentage inférieur à ce qui est habituellement remarqué chez cette espèce soit :

lot A	1/64 : 1.56	lot D	2/72 : 2,77
lot B	1/75 : 1.33	lot E	1/73 : 1.36
lot C	1/61 : 1,63	lot F	0/77

Balea, T. 1977a

CONCLUSIONS

A la lumière des résultats obtenus au cours de cette expérience, nous pouvons affirmer que la NOPOXAMINE et la préparation ALGESAL SURACT. dans les conditions décrites, n'ont pas d'effet tératogène chez le lapin.

Les modifications enregistrées chez les sujets traités sont comparables à celles observées chez les témoins, ou décrites dans la littérature spécialisée.

Docteur Vétérinaire
T. BALÉA
Pharmacologue Agréé
7, Av. de la Porte de Villiers
75 - PARIS-17e

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

PRODUIT : NOPOXAMINE

Résultats après césarienne

Paramètres	Lot A 2 mg/kg	Lot B 5 mg/kg	Lot C 10 mg/kg	Lot D Témoins
Nb. femelles en exp.	10	10	10	10
Nb. femelles gravides	10	10	10	10
Nb. foetus vivants	63	74	60	71
Moyenne par portée	6,3 ± 2,06	7,4 ± 1,84	6,0 ± 2,23	7,1 ± 1,96
Nb. corps jaunes G	45	45	37	39
D	42	46	38	41
Nb. de résorptions	4	4	7	2
%	6,25	5,40	11,6	2,81
Nb. foetus morts	1	1	1	1
%	1,56	1,35	1,66	1,40
Nb. foetus macérés	2	1	0	2
%	3,17	1,33	0	2,81
Poids moyen des foetus	24,63 ± 1,73	22,88 ± 3,98	22,86 ± 3,27	23,80 ± 2,84
Poids moyen des placentas	6,55 ± 0,67	6,53 ± 0,89	6,33 ± 0,72	5,96 ± 1,05
Nb. anomalies apparentes	0	1	0	0
%	0	1,33	0	0
Nb. anomalies du squelette	1	2	1	1
%	1,56	2,81	1,66	1,38
Nb. anomalies macroscopiques	1	0	0	2
%	1,56	0	0	2,81

Balea, T. 1977a

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

PRODUIT : ALGESAL SURACTIVE

Résultats après césarienne

Paramètres	Lot D Témoins	Lot E 0,2 ml/kg	Lot F 0,5 ml/kg	
Nb. femelles en exp.	10	10	10	
Nb. femelles gravides	10	10	10	
Nb. foetus vivants	71	72	76	
Moyenne par portée	7,1 ± 1,96	7,2 ± 2,26	7,6 ± 2,94	
Nb. corps jaunes G	39	45	45	
D	41	45	45	
Nb. de résorptions	2	6	4	
%	2,81	8,33	5,26	
Nb. foetus morts	1	1	1	
%	1,40	1,38	1,31	
Nb. foetus macérés	2	0	1	
%	2,81	0	1,31	
Poids moyen des foetus	23,80 ± 2,84	23,50 ± 2,14	22,97 ± 3,66	
Poids moyen des placentas	5,96 ± 1,05	5,80 ± 1,08	5,94 ± 1,17	
Nb. anomalies apparentes	0	1	0	
%	0	1,35	0	
Nb. anomalies du squelette	1	1	1	
%	1,38	1,35	1,28	
Nb. anomalies macroscopiques	2	0	0	
%	2,77	0	0	

11

227

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : NOPOXAMINE

Lot : A Traité 2 mg/kg

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants C.G.	C.D.	Total	Corps jaunes O.G.	O.D.	Nombre résorptions	Nombre foetus Morts	Macérés	Poids moyen Foetus	Placenta	Anomalies
1	4	5	9	5	7	0	0	0	24,44	6,27	
2	4	3	7	5	5	0	0	0	24,28	6,14	
3	3	1	4	4	4	2	0	0	23,75	6,12	
4	5	4	9	5	5	0	0	0	24,44	6,22	
5	4	0	4	4	3	0	0	0	26,25	6,87	
6	4	3	7	5	4	0	1	0	21,25	6,93	n° 5 fente palatine
7	6	3	9	8	4	0	0	0	23,88	5,27	
8	2	3	5	3	3	0	0	0	25,00	7,60	
9	3	2	5	3	3	0	0	1	28,00	7,20	n° 2 côtes supplém.
10	1	3	4	3	4	2	0	1	25,00	6,87	
M.	3,60	2,70	6,30	4,50	4,20	4	1	2	24,63	6,55	2
E.T.	± 1,25	± 1,41	± 2,06	± 1,50	± 1,22				± 1,73	± 0,67	

228

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : NOPOXAMINE

Lot : B Traité 5 mg/kg

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants C.G.	C.D.	Total	Corps jaunes O.G.	O.D.	Nombre résorptions	Nombre foetus Morts	Macérés	Poids moyen Foetus	Placenta	Anomalies
11	3	3	6	3	4	0	0	0	25,83	7,08	
12	4	4	8	5	4	0	0	0	21,25	6,18	
13	5	4	9	5	5	0	0	0	22,77	5,77	
14	3	5	8	4	5	0	0	0	22,50	6,50	n° 6 côtes supplém.
15	3	3	6	4	4	0	0	0	15,83	7,08	n° 3 hydro-céphale
16	4	5	9	5	5	0	0	0	23,88	7,16	
17	3	4	7	5	5	2	0	0	27,14	6,50	
18	5	5	10	6	6	0	1	0	17,27	4,22	
19	3	3	6	4	3	0	0	0	28,33	7,16	n° 4 côtes supplém.
20	2	3	5	4	5	2	0	1	24,00	7,70	
M.	3,50	3,90	7,40	4,50	4,60	4	1	1	22,88	6,53	3
E.T.	± 1,17	± 0,87	± 1,84	± 0,85	± 0,84				± 3,98	± 0,89	

13

229

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : NOPOXAMINE

Lot : C Traité 10 mg/kg

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants C.G.	C.D.	Total	Corps jaunes O.G.	O.D.	Nombre résorptions	Nombre foetus Morts	Macérés	Poids moyen Foetus	Placenta	Anomalies
21	2	2	4	3	4	3	0	0	23,75	7,37	
22	6	4	10	6	6	0	0	0	19,00	5,75	
23	3	2	5	3	3	1	0	0	28,00	5,50	
24	4	3	7	4	4	0	0	0	21,42	5,71	n° 2 côtes élargies
25	3	3	6	3	3	0	0	0	21,66	6,50	
26	2	0	2	3	3	3	0	0	25,00	7,75	
27	4	3	7	4	4	0	0	0	25,71	6,21	
28	4	4	8	4	4	0	0	0	16,87	5,93	
29	3	4	7	4	4	0	0	0	24,28	6,35	
30	1	3	4	3	3	0	1	0	23,00	6,30	
M.	3,20	2,80	6,00	3,70	3,80	7	1	0	22,86	6,33	1
E.T.	± 1,25	± 1,22	± 2,23	± 0,94	± 0,91				± 3,27	± 0,72	

14

230

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : NOPOXAMINE - ALGESAL SURACTIVE

Lot : D Témoins

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants			Corps jaunes		Nombre résorptions	Nombre foetus		Poids moyen		Anomalies
	C.G.	C.D.	Total	O.G.	O.D.		Morts	Macérés	Foetus	Placenta	
31	4	4	8	4	5	0	0	0	23,75	4,18	
32	2	3	5	4	4	0	0	2	24,00	7,10	
33	4	4	8	4	4	0	0	0	23,75	5,87	n° 7 fente palatine
34	5	5	10	6	5	0	0	0	20,00	4,25	
35	4	5	9	4	5	0	0	0	22,77	5,72	
36	4	4	8	4	4	0	0	0	20,00	6,43	n° 6 Hydronéphrose n° 8 côtes supplém.
37	3	5	8	4	5	0	0	0	23,75	5,68	
38	3	3	6	3	3	0	0	0	25,83	6,50	
39	2	3	5	3	3	0	1	0	24,16	6,75	
40	2	2	4	3	3	2	0	0	30,00	7,12	
M.	3,30	3,80	7,10	3,90	4,10	2	1	2	23,80	5,96	3
E.T.	± 1,06	± 1,03	± 1,96	± 0,87	± 0,87				± 2,84	± 1,05	

231

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : ALGESAL SURACTIVE

Lot : E Traité 0,2 ml/kg

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants			Corps jaunes		Nombre résorptions	Nombre foetus		Poids moyen		Anomalies
	C.G.	C.D.	Total	O.G.	O.D.		Morts	Macérés	Foetus	Placenta	
41	2	2	4	4	4	3	0	0	27,50	7,37	
42	6	4	10	6	5	0	0	0	22,50	4,10	
43	4	6	10	6	7	0	0	0	24,00	4,95	
44	4	3	7	4	4	0	1	0	20,62	5,56	
45	3	4	7	4	4	0	0	0	24,28	6,00	n° 1 hernie ombil.
46	3	0	3	4	4	3	0	0	20,00	7,16	
47	4	3	7	4	3	0	0	0	24,28	6,35	
48	4	4	8	4	5	0	0	0	23,12	4,56	
49	3	5	8	5	5	0	0	0	23,75	6,56	
50	4	4	8	4	4	0	0	0	25,00	5,37	n° 7 côtes supplém.
M.	3,70	3,50	7,20	4,50	4,50	6	1	0	23,50	5,80	2
E.T.	± 1,06	± 1,64	± 2,26	± 0,85	± 1,08				± 2,14	± 1,08	

232

RECHERCHE de l'ACTION TERATOGENE chez le lapin

Produit : ALGESAL SURACTIVE

Lot : F Traité 0,5 ml/kg

Femelles ayant subi une césarienne

N° F	Nombre foetus vivants			Corps jaunes		Nombre résorptions	Nombre foetus		Poids moyen		Anomalies
	C.G.	C.D.	Total	O.G.	O.D.		Morts	Macérés	Foetus	Placenta	
51	5	4	9	5	4	0	0	0	20,00	6,61	
52	4	3	7	4	4	0	0	0	28,57	5,42	
53	4	4	8	4	5	0	0	0	22,50	4,87	
54	2	4	6	3	4	0	0	0	24,16	7,25	
55	3	2	5	3	3	0	0	1	19,00	6,80	
56	4	4	8	5	5	0	1	0	20,55	5,61	
57	6	8	14	7	8	0	0	0	17,85	4,03	
58	5	4	9	5	5	0	0	0	23,33	5,11	
59	3	0	3	5	3	4	0	0	26,66	7,83	n° 3 côtes supplém.
60	3	4	7	4	4	0	0	0	27,14	5,92	
M.	3,90	3,70	7,60	4,50	4,50	4	1	1	22,97	5,94	1
E.T.	± 1,19	± 2,04	± 2,94	± 1,17	± 1,43				± 3,66	± 1,17	

RECHERCHE DE L'ACTION TERATOGENE

Produit : NOPOXAMINE 10 g/litre — Lot : A — 0,2 ml/kg soit 2 mg/kg

Espèce animale : LAPIN — APRES CESARIENNE

N°	Poids de la mère (kg)				Nombre de foetus	Poids de la portée	Observations
	1er j.	6e j.	18e j.	28e j.			
1	3,8	3,9	4	4,1	9	220 g.	
2	3,8	3,9	4	3,9	7	170 g.	
3	3,4	3,4	3,5	3,5	4	95 g.	2 RESORPTIONS
4	3,4	3,4	3,5	3,9	9	220 g.	
5	3,5	3,5	3,7	3,6	4	105 g.	
6	3,7	3,8	4	4,2	8	170 g.	dont 1 MORT 1 FENTE PALATINE
7	3,8	3,8	3,9	4	9	215 g.	
8	3,9	3,9	3,9	4	5	125 g.	
9	3,9	3,9	4	4	5	140 g.	1 MACERE 1 COTE SUPPLEMENTAIRE
10	3,5	3,5	3,5	3,6	4	100 g.	2 RESORPTIONS 1 MACERE
	3,67 ± 0,20	3,70 ± 0,22	3,79 ± 0,23	3,88 ± 0,23	6,40 ± 2,22	156 ± 50,26	

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg

N° FEMELLE : 1

POIDS en g. au
- 1° jour : 3.8
- 6° jour : 3.9
- 18 jour : 4.0
- 28 jour : 4.1

Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	5
- ovaire droit	7
Nombre des implants	9
Nombre des resorptions	0
Nombre des foetus vivants corne gauche	4
corne droite	5
Nombre des foetus morts	0
Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 220/9 — 24,44 ± 2,55

21.5 - 25.5 - 22.0 - 27.5 - 21.5 - 26.5 - 27.5 - 25.5 - 22.5

POIDS des placentas : 56.5 : 9 - 6.27

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genou	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																

ANOMALIES : RIEN A SIGNALER

Balcea, T. 1977a

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	5
	- ovaire droit	5
N° FEMELLE : 2	Nombre des implants	7
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.8	Nombre des foetus vivants corne gauche	4
6° jour : 3.9	corne droite	3
18° jour : 4.0	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 3.9	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 170/7 $24,28 \pm 2,51$

23.5 - 27.0 - 27.5 - 22.5 - 20.5 - 25.5 - 23.5

POIDS des placentas : 43.0 : 7 - 6.14

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																

ANOMALIES : RIEN A SIGNALER

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	4
	- ovaire droit	4
N° FEMELLE : 3	Nombre des implants	6
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	2
1° jour : 3.4	Nombre des foetus vivants corne gauche	3
6° jour : 3.4	corne droite	1
18° jour : 3.5	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 3.5	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 95/4 $23,75 \pm 1,19$

23.5 - 23.0 - 25.5 - 23.0

POIDS des placentas : 25.4 : 4 - 6.12

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																

ANOMALIES : RIEN A SIGNALER

Balea, T. 1977a

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	5
	- ovaire droit	5
N° FEMELLE : 4	Nombre des implants	9
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.4	Nombre des foetus vivants corne gauche	5
6° jour : 3.4	corne droite	4
18° jour : 3.5	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 3.9	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 220/9 24.44 ± 1.99

25.0 - 24.5 - 24.5 - 26.5 - 24.0 - 27.0 - 25.5 - 22.5 - 20.5

POIDS des placentas : 56.0 : 9 - 6.22

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																

ANOMALIES :

RIEN A SIGNALER

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	4
	- ovaire droit	3
N° FEMELLE : 5	Nombre des implants	4
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.5	Nombre des foetus vivants corne gauche	4
6° jour : 3.5	corne droite	0
18° jour : 3.7	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 3.6	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 105/4 26,25 ± 0.64

25.5 - 27.0 - 26.0 - 26.5

POIDS des placentas : 27.5 : 4 - 6.87

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																

ANOMALIES :

RIEN A SIGNALER

Balea, T. 1977a

RECHERCHE DE 1' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	5
	- ovaire droit	4
N° FEMELLE : 6	Nombre des implants	8
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.7	Nombre des foetus vivants corne gauche	4
6° jour : 3.8	corne droite	3
18° jour : 4.0	Nombre des foetus morts	1
28° jour : 4.2	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 170/8 : 21,25 ± 1,85

20.0 - 18.5 - 22.5 - 23.5 - 23.0 - 22.5 - 20.5 - 19.5

POIDS des placentas : 55.5 : 8 - 6.93

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5			x													
6																
7																
8																

ANOMALIES :

N° 5 x Fente palatine

RECHERCHE DE 1' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A, traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	8
	- ovaire droit	4
N° FEMELLE : 7	Nombre des implants	9
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.8	Nombre des foetus vivants corne gauche	6
6° jour : 3.8	corne droite	3
18° jour : 3.9	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 4.0	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 215/9 : 23.88 ± 1.34

23.5 - 24.0 - 22.0 - 21.5 - 24.5 - 24.5 - 25.5 - 24.5 - 25.0

POIDS des placentas : 47.5 : 9 - 5.27

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																

ANOMALIES :

RIEN A SIGNALER

Balea, T. 1977a

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	3
	- ovaire droit	3
N° FEMELLE : 8	Nombre des implants	5
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.9	Nombre des foetus vivants corne gauche	2
6° jour : 3.9	corne droite	3
18° jour : 3.9	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 4.0	Nombre des foetus macérés	0

POIDS de foetus en g. 125/5 25 ± 1.0

26.0 - 23.5 - 25.5 - 24.5 - 25.5

POIDS des placentas : 38.0 : 5 - 7.6

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2																
3																
4																
5																

ANOMALIES : RIEN A SIGNALER

RECHERCHE DE L' ACTION TERATOGENE CHEZ LE LAPIN

Produit : NOPOXAMINE

LOT : A traité 2 mg/Kg	Nombre des corps jaunes - ovaire gauche	3
	- ovaire droit	3
N° FEMELLE : 9	Nombre des implants	6
POIDS en g. au	Nombre des resorptions	0
1° jour : 3.9	Nombre des foetus vivants corne gauche	3
6° jour : 3.9	corne droite	2
18° jour : 4.0	Nombre des foetus morts	0
28° jour : 4.0	Nombre des foetus macérés	1

POIDS de foetus en g. 140/5 28 ± 1.32

28.5 - 29.5 - 27.5 - 28.5 - 26.0

POIDS des placentas : 36.0 : 5 - 7.2

EXAMEN MACROSCOPIQUE et RADIOLOGIQUE

N°	TETE			MEMBRE ANTER.				TRONC				MEMBRE POSTERIEUR				
	Crâne	Orbite	Museau	Articulations	Humerus	Rad./cubitus	Phalanges	Omoplate	Col.vertebr.	Côtes	Bassin	Articulations	Fémur	Genoux	Tibia/péroné	Phalanges
1																
2									×							
3																
4																
5																

ANOMALIES : N° 2 × Côtes supplémentaires

Balea, T. 1977a