

Foussard-Blanpin, O. 1977b

UNIVERSITÉ de TOURS

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Pharmacodynamie

Boulevard Tonnellé. 37 - TOURS

Professeur : Madame FOUSSARD-BLANPIN

Téléphone 05-55-57

TOURS, le

A la demande des Laboratoires LATEMA, nous avons procédé en tant qu'Expert Toxicologue-Pharmacologue, à l'étude de la tolérance cutanée de la préparation Algésal Suractivé de lot n° 01EJAii82 dont la formule est définie ci-après.



Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN
Expert Toxicologue-Pharmacologue Agréé
(nommé par arrêté du 17 décembre 1973,
J.O. des 24-25 et 26.12.1973)

ETUDE DE TOLERANCE CUTANEE
DE LA PREPARATION ALGESAL SURACTIVE
POMMADE

1. BUT DE L'ESSAI : vérifier chez l'animal d'expérience la tolérance cutanée de la préparation Algésal Suractivé dont la formule est la suivante :

| | |
|--|----------------------------|
| <i>Salicylate de diéthylamine</i> | 10,00 g |
| <i>Homomyrtényloxy-2 diéthylamino-1 éthane (ou Nopoxamine, ou D.C.I. myrtécaïne)</i> | 1,00 g |
| <i>Excipient (alcool cétylique, stéarate de polyoxyéthylèneglycol, stéarate d'éthylène- glycol, stéarate de glycérol, huile de vaseline fluide, glycérides oléiques poly- oxyéthylénés, condensat d'huile de ricin et d'oxyde d'éthylène, essence de lavandin, acide chlorhydrique officinal (q.s.p. pH 5,5 - 6,5), eau)</i> | q.s.p. 100 g de pomade. |

2. MATERIEL ET METHODE :

ANIMAL ETUDIE : lapin.

RACE : Néo-Zélandais.

SEXE : femelle.

PROVENANCE : élevage Vieux Chateau (EVIC-CEBA) - France.

Un lot homogène de 25 lapins femelles d'un poids moyen au départ de 2.247 ± 0.058 (extrêmes 1.960 - 2.490 kg) est constitué. Les animaux sont placés par groupes de 2 ou 3 dans des cages à lavage automatique, situées dans un local climatisé ($19^{\circ}\text{C} \pm 1$) à degré hygrométrique constant ($50 \pm 10 \%$).

L'alimentation est de type standard (granulés U.A.R. pour lapins) ; l'abreuvement est automatique.

22

Selon le fabricant la composition des granulés est la suivante :

| | |
|---|--------|
| Céréales, sucre | 43,5 % |
| Issues et légumineuses | 40 % |
| Protéines végét. (tourteaux, levure) | 9,5 % |
| Protéine animale (viande) | 3 % |
| Composé minéral vitaminisé | 4 % |

soit un apport

1°) d'acides aminés (mg/kg) de

| | |
|-------------------|-------|
| Arginine | 9.700 |
| Cystine | 2.400 |
| Lysine | 7.000 |
| Méthionine | 2.100 |
| Tryptophane | 2.000 |
| Glycine | 7.000 |

2°) de sels minéraux (mg/kg) de

| | |
|----------|--------|
| P | 8.200 |
| Ca | 9.100 |
| K | 12.500 |
| Na | 3.300 |
| Mg | 3.400 |
| Mn | 100 |
| Fe | 340 |
| Cu | 27 |
| Zn | 90 |
| Co | 1,60 |
| I | |

apporté sous forme assimilable par algues marines.

3°) de vitamines (par kg)

| | | |
|--------------------|--------|------|
| Vitamine A | 14.400 | U.I. |
| Vitamine D3 | 1.030 | U.I. |
| Vitamine B1 | 6 | mg |
| Vitamine B2 | 5 | mg |
| Vitamine B3 | 20 | mg |
| Vitamine B6 | 1,80 | mg |
| Vitamine B12 | 0,003 | mg |
| Vitamine E | 40 | mg |
| Vitamine K3 | 1,40 | mg |
| Vitamine PP | 85 | mg |
| Choline | 2.080 | mg |

Quatre types de préparations sont utilisés pour cette expérience :

- . (a) Salicylate de diéthylamine 10 g
Homomyrtényloxy-2 diéthylamino-1 éthane (ou Nopoxamine
ou D.C.I. : myrtécaïne) 1 g
Excipient q.s.p. 100 g
- . (b) Homomyrtényloxy-2 diéthylamino-1 éthane (ou Nopoxamine
ou D.C.I. : myrtécaïne) 1 g
Excipient q.s.p. 100 g
- . (c) Salicylate de diéthylamine 10 g
Excipient q.s.p. 100 g
- . (d) Excipient.

Après une période d'adaptation de 8 jours, quatre groupes de 5 lapins sont constitués par tirage au sort ; les animaux reçoivent respectivement, tous les jours pendant 30 jours consécutifs, une application de 1 gramme de

- pommade (a)*, lot 01EJAN82 pour les animaux du groupe I (lapins 1 à 5),
- pommade (b), lot G77006-280177 pour les animaux du groupe II (lapins 6 à 10)
- pommade (c), lot G77007-280177 pour les animaux du groupe III (lapins 11 à 15)
- pommade (d), lot G77036-280177 pour les animaux du groupe IV (lapins 16 à 20)

Les animaux restants (groupe V - lapins 21 à 25) ne reçoivent aucun traitement et servent de témoins.

Le lieu d'application choisi est la face interne de la conque de l'oreille droite. Il n'est procédé à aucune préparation spéciale de la surface cutanée traitée. Chaque application de pommade est suivie d'un massage doux et prolongé pour assurer la pénétration.

L'étude comprend : la surveillance quotidienne de l'aspect et du comportement des animaux, l'examen des surfaces cutanées traitées, le relevé du poids.

* Quantité équivalente à 0,450 g/kg et par jour en moyenne soit une dose quotidienne de 27 grammes de pommade Algésal Suractivé pour un homme de 60 kg.

A l'issue des 30 jours d'application, une injection de bleu trypan est faite dans la veine saphène ; elle est suivie de l'étude minutieuse des oreilles ayant ou non subi un traitement.

Les animaux sont ensuite sacrifiés par anesthésie et saignée ; les oreilles sont sectionnées et confiées à l'histologiste, le Professeur THARANNE, pour examen anatomo-pathologique de leur structure au niveau de la région traitée.

3. RESULTATS

Durant les essais, tels qu'ils sont définis ci-dessus, l'aspect et le comportement des animaux restent strictement normaux. Il en est ainsi de l'évolution pondérale : la comparaison des courbes de croissance des différents groupes ne fait apparaître aucune différence notable imputable aux traitements.

Sur le plan local il n'est observé, au niveau des applications, ni rougeur, ni irritation, ni oedème, ni desquamation, ni induration de la peau ; après l'injection de bleu trypan il n'y a pas davantage de différence apparente entre l'aspect des oreilles droites traitées par l'une ou l'autre pommade et celui des oreilles gauches témoins.

Ces observations sont confirmées par les résultats de l'étude histologique du Professeur THARANNE (dont le détail est donné en annexe).

4. CONCLUSION

L'application quotidienne pendant 30 jours de 1 gramme de pommade Algésal Suractivé (soit 0,45 g/kg environ) sur la peau de la face interne de la conque de l'oreille du lapin ne donne lieu à aucun signe d'intolérance locale ou générale.

Cette constatation est également valable pour l'excipient de la préparation et pour les pommades ne contenant que l'excipient et l'un ou l'autre des principes actifs.

L'examen histologique des surfaces cutanées traitées par l'une ou l'autre pommade ne montre pas d'altération des diverses couches cellulaires cutanées.

Fait à TOURS, le 24 Juin 1977



Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN

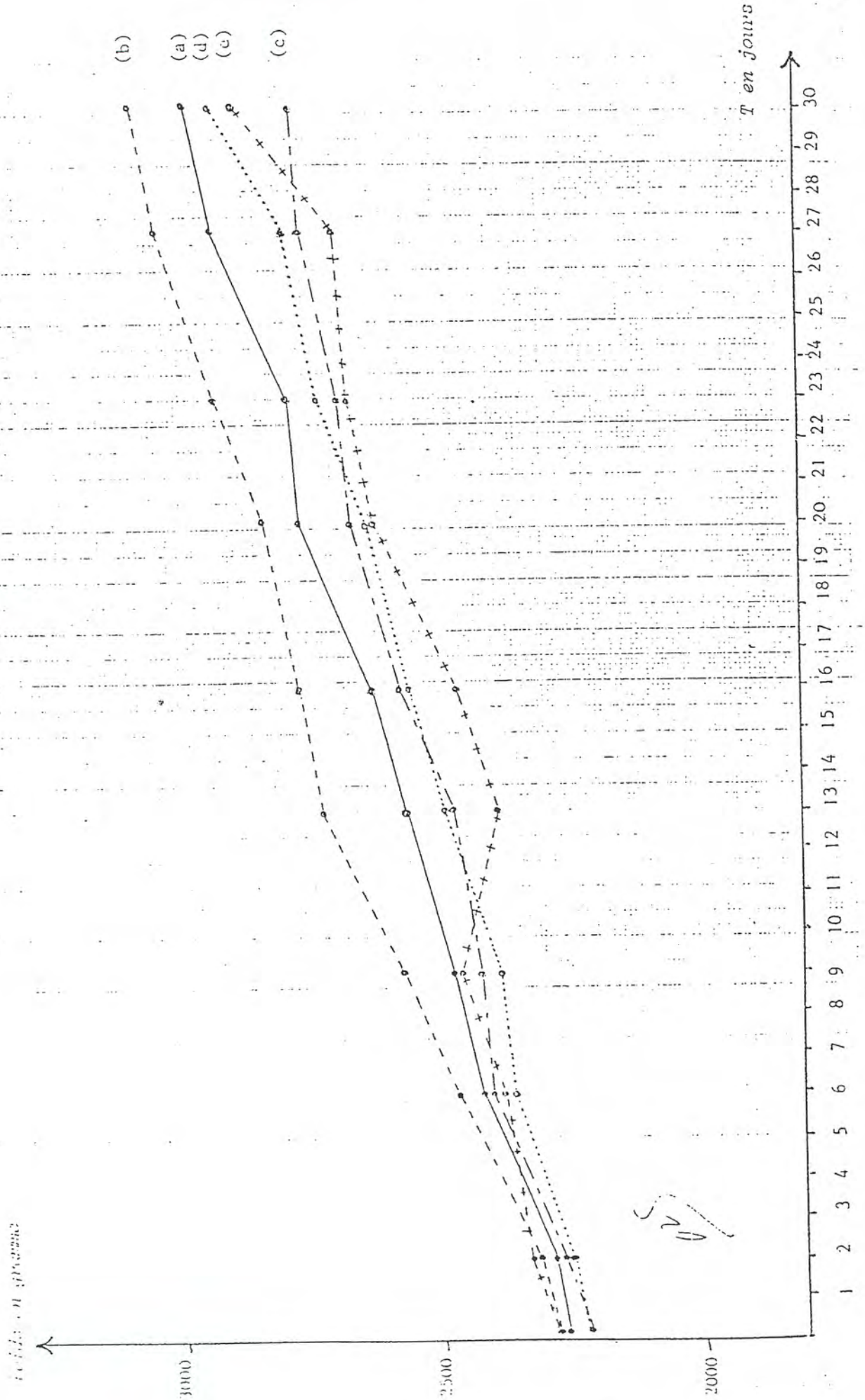
ANNEXE I

ETUDE DE LA TOLERANCE CUTANEE DE LA
 POMMADE ALGESAL SURACTIVE
 EVOLUTION PONDERALE (en kg)

| GRUPE N° | LAPIN N° | T 0 | T +2j | T +6j | T +9j | T+13j | T+16j | T+20j | T+23j | T+27j | T+30j |
|--------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| I Pommade (a) | 1 | 2.270 | 2.300 | 2.420 | 2.470 | 2.590 | 2.620 | 2.740 | 2.740 | 2.890 | 2.880 |
| | 2 | 2.400 | 2.420 | 2.590 | 2.630 | 2.770 | 2.900 | 3.060 | 3.070 | 3.140 | 3.240 |
| | 3 | 2.260 | 2.300 | 2.490 | 2.540 | 2.700 | 2.750 | 2.840 | 2.940 | 3.100 | 3.100 |
| | 4 | 2.170 | 2.190 | 2.320 | 2.460 | 2.460 | 2.550 | 2.610 | 2.420 | 2.610 | 2.690 |
| | 5 | 2.160 | 2.190 | 2.310 | 2.300 | 2.410 | 2.410 | 2.540 | 2.650 | 2.820 | 2.910 |
| | $\bar{X} \pm St$ \sqrt{n} | 2.252 ± 0.120 | 2.302 ± 0.116 | 2.426 ± 0.146 | 2.480 ± 0.151 | 2.586 ± 0.190 | 2.646 ± 0.233 | 2.756 ± 0.254 | 2.764 ± 0.314 | 2.912 ± 0.269 | 2.964 ± 0.263 |
| II Pommade (b) | 6 | 2.430 | 2.430 | 2.490 | 2.570 | 2.750 | 2.760 | 2.930 | 2.950 | 3.100 | 3.130 |
| | 7 | 2.130 | 2.210 | 2.460 | 2.540 | 2.650 | 2.610 | 2.680 | 2.810 | 2.920 | 2.980 |
| | 8 | 2.470 | 2.500 | 2.620 | 2.750 | 2.940 | 2.930 | 3.120 | 3.140 | 3.210 | 3.240 |
| | 9 | 2.100 | 2.130 | 2.290 | 2.450 | 2.560 | 2.650 | 2.600 | 2.690 | 2.860 | 2.860 |
| | 10 | 2.210 | 2.240 | 2.460 | 2.550 | 2.740 | 2.810 | 2.880 | 3.000 | 3.080 | 3.080 |
| | $\bar{X} \pm St$ \sqrt{n} | 2.268 ± 0.213 | 2.302 ± 0.194 | 2.464 ± 0.146 | 2.572 ± 0.136 | 2.728 ± 0.175 | 2.752 ± 0.159 | 2.842 ± 0.257 | 2.918 ± 0.216 | 3.034 ± 0.176 | 3.058 ± 0.180 |
| III Pommade (c) | 11 | 2.130 | 2.200 | 2.350 | 2.360 | 2.470 | 2.520 | 2.530 | 2.600 | 2.600 | 2.610 |
| | 12 | 2.210 | 2.280 | 2.360 | 2.520 | 2.480 | 2.700 | 2.770 | 2.860 | 2.970 | 2.960 |
| | 13 | 2.080 | 2.150 | 2.440 | 2.410 | 2.470 | 2.640 | 2.730 | 2.790 | 2.850 | 2.860 |
| | 14 | 2.330 | 2.350 | 2.470 | 2.340 | 2.390 | 2.590 | 2.750 | 2.770 | 2.910 | 2.920 |
| | 15 | 2.370 | 2.380 | 2.460 | 2.460 | 2.470 | 2.480 | 2.480 | 2.420 | 2.420 | 2.420 |
| | $\bar{X} \pm St$ \sqrt{n} | 2.224 ± 0.155 | 2.272 ± 0.121 | 2.416 ± 0.07 | 2.418 ± 0.091 | 2.455 ± 0.046 | 2.586 ± 0.110 | 2.652 ± 0.169 | 2.688 ± 0.221 | 2.750 ± 0.288 | 2.754 ± 0.287 |
| IV Pommade (d) | 16 | 2.330 | 2.400 | 2.530 | 2.570 | 2.450 | 2.550 | 2.700 | 2.820 | 2.850 | 3.040 |
| | 17 | 2.230 | 2.270 | 2.320 | 2.300 | 2.180 | 2.240 | 2.410 | 2.460 | 2.600 | 2.740 |
| | 18 | 2.180 | 2.220 | 2.310 | 2.340 | 2.400 | 2.440 | 2.690 | 2.690 | 2.720 | 2.830 |
| | 19 | 2.300 | 2.330 | 2.460 | 2.490 | 2.510 | 2.560 | 2.700 | 2.720 | 2.600 | 2.730 |
| | 20 | 2.300 | 2.300 | 2.300 | 2.320 | 2.390 | 2.500 | 2.630 | 2.690 | 2.690 | 2.920 |
| | $\bar{X} \pm St$ \sqrt{n} | 2.268 ± 0.076 | 2.304 ± 0.084 | 2.384 ± 0.130 | 2.404 ± 0.148 | 2.386 ± 0.155 | 2.458 ± 0.162 | 2.626 ± 0.154 | 2.676 ± 0.164 | 2.692 ± 0.128 | 2.852 ± 0.162 |
| V Excipient | 21 | 1.960 | 2.000 | 2.170 | 2.260 | 2.300 | 2.460 | 2.520 | 2.610 | 2.780 | 2.810 |
| | 22 | 2.120 | 2.210 | 2.400 | 2.420 | 2.470 | 2.550 | 2.650 | 2.720 | 2.680 | 2.700 |
| | 23 | 2.070 | 2.120 | 2.280 | 2.160 | 2.310 | 2.410 | 2.500 | 2.610 | 2.700 | 2.790 |
| | 24 | 2.480 | 2.480 | 2.470 | 2.550 | 2.690 | 2.360 | 2.950 | 3.110 | 3.190 | 3.230 |
| | 25 | 2.490 | 2.480 | 2.450 | 2.520 | 2.520 | 2.500 | 2.520 | 2.530 | 2.530 | 2.530 |
| | $\bar{X} \pm St$ \sqrt{n} | 2.224 ± 0.304 | 2.258 ± 0.268 | 2.354 ± 0.157 | 2.382 ± 0.209 | 2.458 ± 0.200 | 2.556 ± 0.220 | 2.628 ± 0.236 | 2.716 ± 0.286 | 2.776 ± 0.308 | 2.812 ± 0.321 |

- (a) pommade Algésal Suractivé complète.
- (b) pommade Algésal Suractivé sans salicylate de diéthylamine.
- (c) pommade Algésal Suractivé sans nopoxamine.
- (d) excipient de la pommade Algésal Suractivé.

ETUDE DE LA TOLÉANCE CUTANÉE DE LA POMMADE ALGÉSALE SUR L'ŒIL
EVOLUTION PONDERALE (en gramme)



ANNEXE II

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE HUMAINE

UNITÉ D'EMBRYOLOGIE

Prof agr. Michel Luck THASARNE

111

OBJET DE L'EXPERTISE

Nous avons effectué, en qualité d'expert pharmacologue-toxicologue, à la demande du Centre de Recherches Latéma et de Madame le Professeur Foussard-Blanpin, l'étude histologique de la peau d'oreilles de lapins traitées pendant un mois, par des applications quotidiennes :

- 1°) d'Algésal suractivé (animaux N^{OS} 1 à 5)
- 2°) d'Algésal sans salicylate de diéthylamine
(animaux N^{OS} 6 à 10)
- 3°) d'Algésal sans chlorhydrate de Nopoxamine
(animaux N^{OS} 11 à 15)
- 4°) d'Excipient seul (animaux N^{OS} 16 à 20).

Nous avons examiné en outre la peau des oreilles de 5 lapins témoins n'ayant subi aucun traitement (N^{OS} 21 à 25).

MATERIEL ET METHODE

Une tranche transversale de chaque oreille traitée ou témoin a été fixée au Bouin alcoolique, déshydratée, incluse à la paraffine, coupée à 5 microns et colorée par l'Hématiline-éosine-safran.

L'analyse détaillée de chaque coupe a été résumée dans des tableaux présentés par lot et annexés à ce rapport. Dans chacun des cinq lots, deux coupes ont fait l'objet de microphotographies à deux grossissements différents (x 100 et x 400) pour illustrer les points les plus démonstratifs. Les microphotographies sont groupées dans les cinq planches qui accompagnent ce rapport.

RÉSULTATS DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

Nous avons exploré toute la largeur des coupes, mais avons surtout pris comme référence la région moyenne, repérée grâce aux structures vasculo-nerveuses de la face externe de l'oreille. Notre étude a essentiellement porté sur les téguments de la face interne, traités ou témoin.

Chez les témoins cette peau apparaît comme presque glabre, parsemée de quelques poils fins accompagnés d'un bouquet de petites glandes sébacées.

L'hypoderme repose sur le cartilage de l'oreille. Il se distingue du derme par l'orientation des fibres collagènes et leur calibre relativement homogène. Il est dépourvu de cellules adipeuses.

Le derme est épais, un peu plus cellulaire que l'hypoderme, et constitué de trousseaux de fibres collagènes diversement orientés et parfois denses.

L'épiderme est mince. Il comprend environ trois couches cellulaires surmontées d'une couche cornée (qu'on ne retrouve qu'inconstamment sur les coupes).

Dans le derme et l'hypoderme l'innervation et la vascularisation sont pauvres (contrairement à ce que l'on observe sur la face externe, riche en appareils pilo-sébacés).

Parfois l'épiderme est discrètement hyperacanthosique, spontanément. Il existe alors une légère hyperplasie du corps muqueux de Malpighi : nous l'avons observé dans 2 cas sur 5.

Dans les tableaux analytiques, nous avons noté, sur la ligne "hyperplasie" cette hyperacanthose selon le code suivant :

- absente (= hauteur normale)
- + légère
- + modérée (= égale au double de la valeur normale)
- ++ importante
- +++ très importante.

En ce qui concerne le corps muqueux de Malpighi, les tableaux ne font état que de sa structure cellulaire (N = normal), sans considérer son épaisseur.

Chez les animaux traités, dans tous les lots, on remarque une nette tendance à l'hyperacanthose. Cet épaissement du corps muqueux n'est jamais important. On l'observe aussi bien avec l'Algésal suractivé, qu'avec les formes incomplètes du produit et l'excipient seul (qui donne les images d'hyperacanthose les plus nettes):

En fait il s'agit d'une réaction non-spécifique, que l'on observe communément avec toute application cutanée prolongée. Elle doit être considérée comme normale.

Avec le seul excipient on note 4 hyperacanthose modérées et une légère. Avec l'Algésal sans salicylate de diéthylamine, 2 fois la réaction d'hyperacanthose est modérée et 3 fois légère. Avec l'Algésal suractivé et l'Algésal sans chlorhydrate de Nopoxamine, l'hyperacanthose est modérée dans 2 cas, légère 2 fois et nulle 1 fois.

Les appareils pilo-sébacés ne sont jamais modifiés, ni dans leur nombre, ni dans leur qualité.

Le derme et l'hypoderme conservent une structure semblable à celle des témoins, qu'il s'agisse des fibres collagènes, du nombre des cellules, des rares structures nerveuses ou vasculaires qu'ils contiennent.

Notons en outre que le cartilage sous-jacent est toujours normal et que la face externe des oreilles n'a subi aucune modification.

CONCLUSION

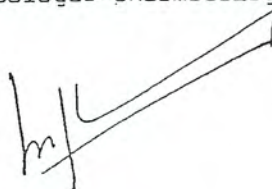
L'étude histologique des téguments de la face glabre de l'oreille de lapin, après application quotidienne pendant un mois des différents produits testés, a montré des réactions banales et non-spécifiques d'hyperacanthose, y compris avec le seul excipient. Les réactions sont légères ou moyennes. Les structures pilo-sébacées, dermiques et hypodermiques sont restées normales et n'ont subi aucune réaction.

On peut donc conclure que l'application cutanée des principes actifs de l'Algésal suractivé dans les conditions précitées n'a pas entraîné de réactions pathologiques spécifiques, qui soient décelables par les techniques d'étude mises en oeuvre.

Tours le 21.5.77

Pr. M.-J. THARAUME

Expert toxicologue-pharmacologue

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a long horizontal stroke extending to the right.

T A B L E A U X :

Analyse histologique par lots

Produit : Algésal

Dose : 1 application/j Durée : 1 mois

PEAU

Lot n° : 1 à 5 *

Voie : cutanée

Race : Lapin

* Algésal suractivé

| ANIMAL N° | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | | | | |
|-----------|----------------------------|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|
| EPIDERMIE | Hyperplasie | + | + | + | - | + | | | | | | |
| | Atrophie | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | C. cornée | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | C. muqueux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | | | |
| DERME | Sclérose du conjonctif | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | Poils | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Glandes Sébacées | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| HYPOC | Epaisseur | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Bulbe pileux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

OBSERVATIONS :

Foussard-Blanpin, O. 1977b

Produit : Algésal

Dose : 1 application/j

Durée : 1 mois

PEAU

Lot n° : 6 à 10 *

Voie : cutanée

Race : Lapin

* Algésal sans Salicylate de Diéthylamine

| ANIMAL N° | | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | | |
|-----------|----------------------------|---|---|---|---|----|--|--|--|--|
| EPIDERMIE | Hyperplasie | + | + | + | + | + | | | | |
| | Atrophie | - | - | - | - | - | | | | |
| | C. cornée | N | N | N | N | N | | | | |
| | C. muqueux | N | N | N | N | N | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | |
| DERME | Sclérose du conjonctif | - | - | - | - | - | | | | |
| | Poils | N | N | N | N | N | | | | |
| | Glandes Sébacées | N | N | N | N | N | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | |
| HYPODERME | Epaisseur | N | N | N | N | N | | | | |
| | Bulbe pileux | N | N | N | N | N | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

OBSERVATIONS :

Produit : Algésal

Dose : 1 application/j

Durée : 1 mois

PEAU

Lot n° : 11 à 15 *

Voie : cutanée

Race : Lapin

* Algésal sans chlorhydrate de Nopoxamine

| ANIMAL N° | | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | | | | |
|------------|----------------------------|----|----|----|----|----|--|--|--|--|
| EPIDERMIE | Hyperplasie | + | + | + | + | - | | | | |
| | Atrophie | - | - | - | - | - | | | | |
| | C. cornée | N | N | N | N | N | | | | |
| | C. muqueux | N | N | N | N | N | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | |
| DERME | Sclérose du conjonctif | - | - | - | - | - | | | | |
| | Poils | N | N | N | N | N | | | | |
| | Glandes Sébacées | N | N | N | N | N | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | |
| HYPODERMIS | Epaisseur | N | N | N | N | N | | | | |
| | Butte pileux | N | N | N | N | N | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

OBSERVATIONS :

Produit : Algisal

Dose : 1 application/jour Durée : 1 mois

PEAU

Lot n° : 16 à 20 *

Voie : cutanée

Race : Lapin

* Excipient

| ANIMAL N° | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | | | | | | |
|------------|----------------------------|-----|----|----|----|----|--|--|--|--|--|--|
| EPIDERMIE | Hyperplasie | + | + | + | + | + | | | | | | |
| | Atrophie | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | C. cornée | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | C. muqueux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | (1) | - | - | - | - | | | | | | |
| DERMIE | Sciérosc du conjonctif | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | Pois | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Glandes Sébacées | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| HYPODERMIE | Epaissaur | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Bulbe pileux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

OBSERVATIONS : (1) Il existe une zone de 3 mm de diamètre environ formant une sorte d'isole superficial et atteignant à peine la couche basale.

Produit : Algésal Dose : Témoins Durée : 1 mois
 Lot n° : 21 à 25 * Voie : cutanée Race : Lapin

PEM

* Aucun traitement

| ANIMAL N° | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | | | | |
|-----------|----------------------------|----|----|----|----|---|--|--|--|
| EPIDERMIE | Hyperplasie | - | + | - | - | + | | | |
| | Atrophie | - | - | - | - | - | | | |
| | C. cornée | N | N | N | N | N | | | |
| | C. muqueux | N | N | N | N | N | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | |
| DERMIE | Sclérose du conjonctif | - | - | - | - | - | | | |
| | Poils | N | N | N | N | N | | | |
| | Glendes Sébacées | N | N | N | N | N | | | |
| | Infiltration inflammatoire | - | - | - | - | - | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | |
| HYPODERME | Epaisseur | N | N | N | N | N | | | |
| | Bulbe pileux | N | N | N | N | N | | | |
| | Nerfs et vaisseaux | N | N | N | N | N | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

OBSERVATIONS :

PLANCHES PHOTO

Coupes d'oreilles de lapin
(face interne)

PLANCHE I. TÉMOINS

Photo 1 : Témoin N° 21. Peau. Ensemble x 100

Photo 2 : Témoin N° 21. Epiderme x 400
Limite supérieure de la normale

Photo 3 : Témoin N° 22. Peau. Ensemble x 100

Photo 4 : Témoin N° 22. Epiderme x 400
Discrète hyperplasie ($\bar{+}$) (hyperacanthose)
et couche cornée



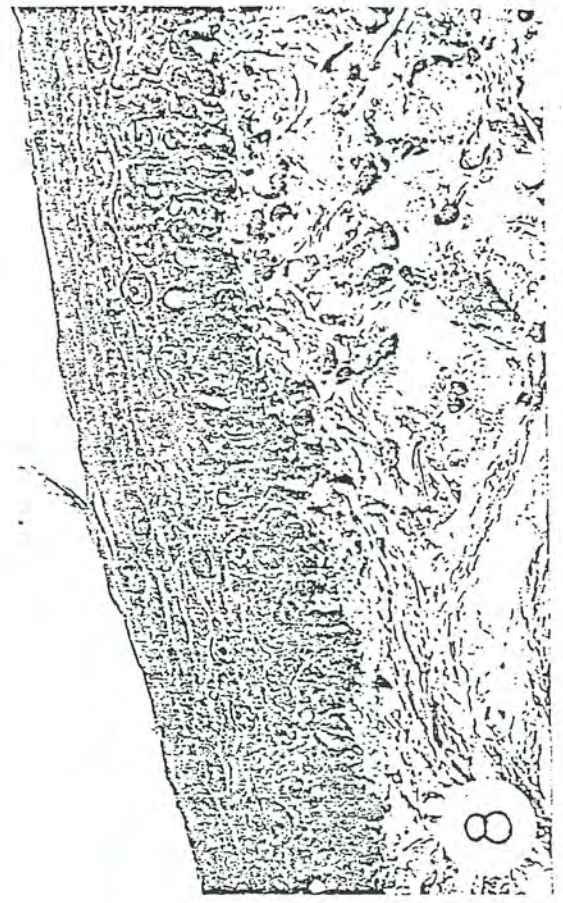
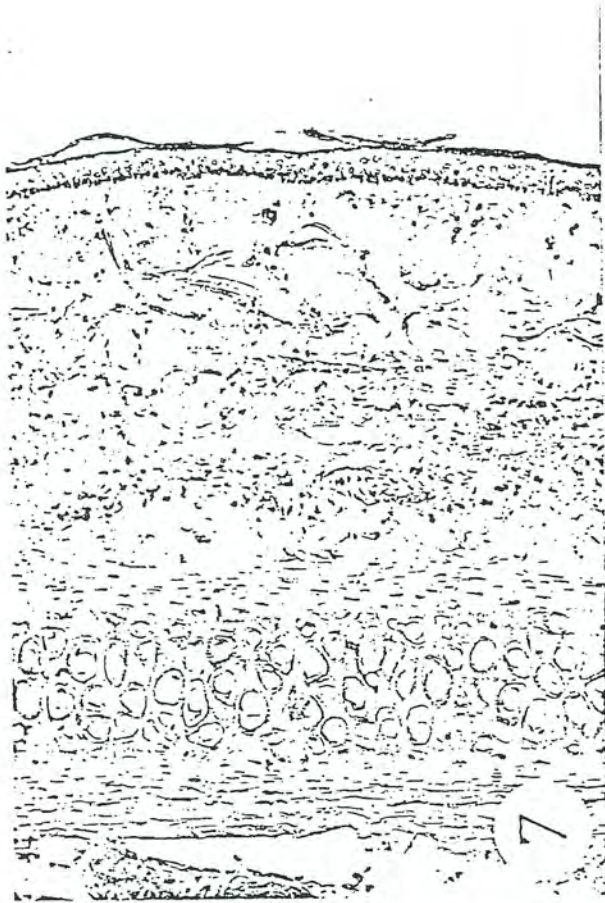
PLANCHE II TRAITES
PAR EXCIPIENT SEUL

Photo 5 : N° 20. Peau. Ensemble × 100

Photo 6 : N° 20. Epiderme × 400
Légère hyperacanthose (+) (et couche cornée)

Photo 7 : N° 16. Peau. Ensemble × 100

Photo 8 : N° 16. Epiderme × 400
Hyperacanthose modérée (+)



P L A N C H E III

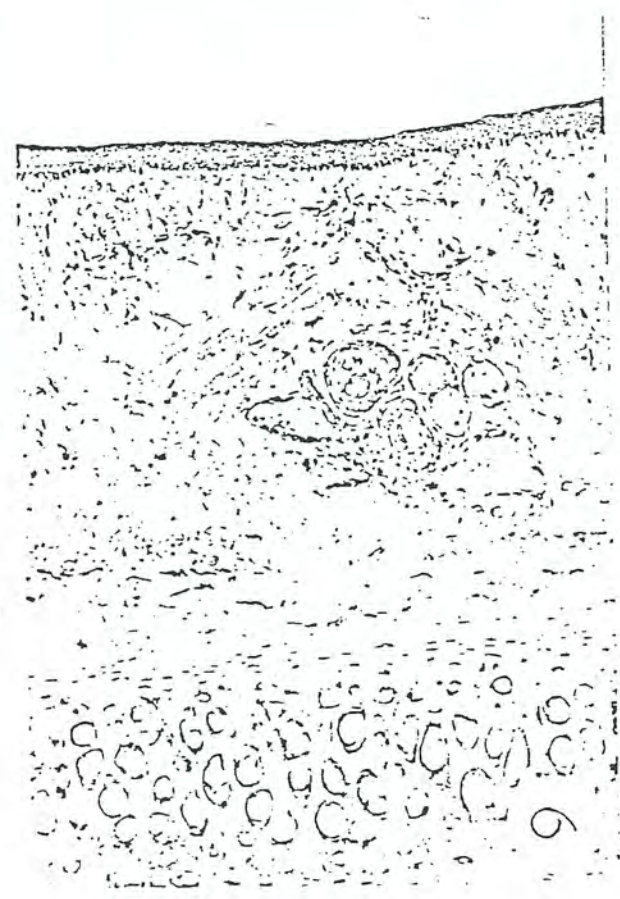
Traités par Algésal sans
chlorhydrate de Nopoxamine

Photo 9 : N° 14. Peau. Ensemble × 100

Photo 10 : N° 14. Epiderme × 400
Hyperacanthose légère (-)

Photo 11 : N° 12. Peau. Ensemble × 100

Photo 12 : N° 12. Epiderme × 400
Hyperacanthose modérée (+)



P L A N C H E IV

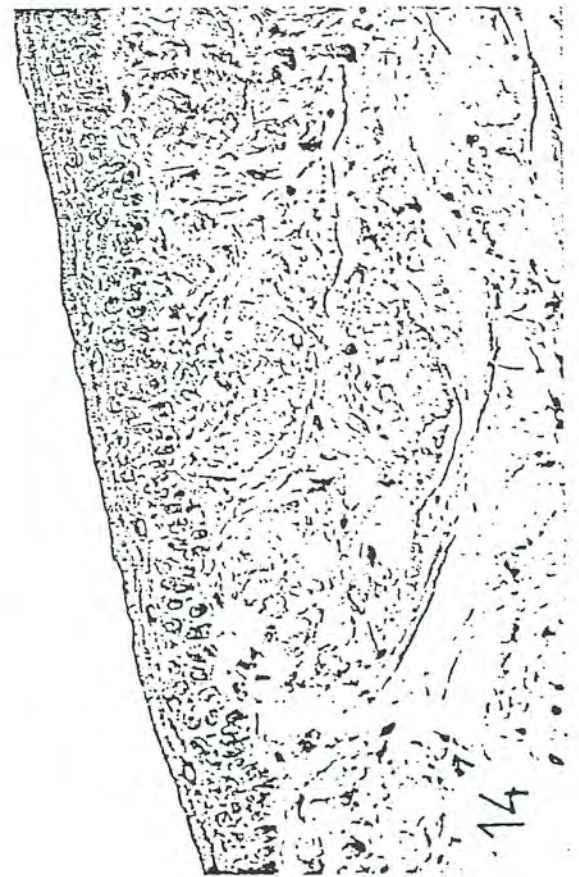
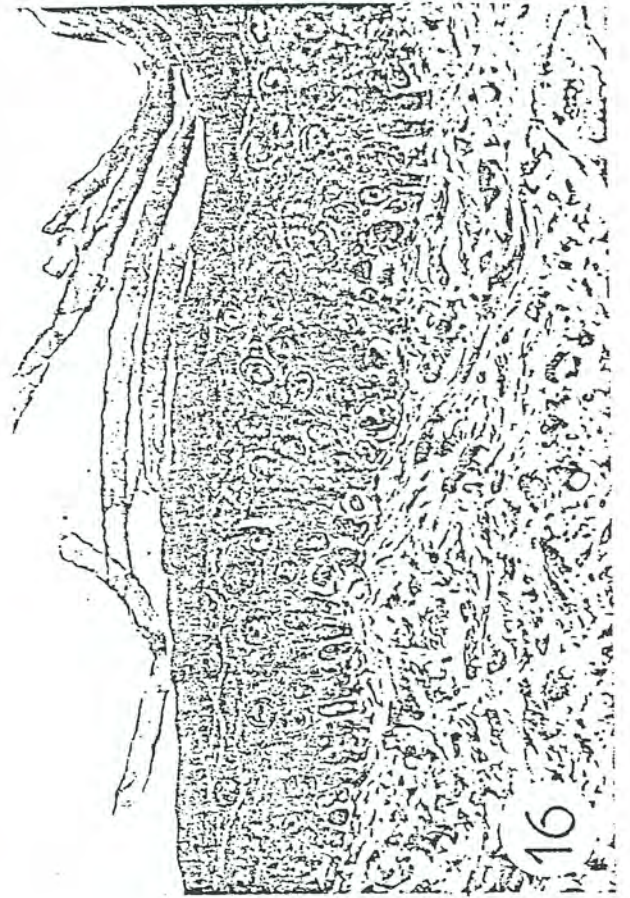
Traités par Algésal sans
Salicylate de diéthylamine

Photo 13 : N° 6. Peau. Ensemble × 100

Photo 14 : N° 6. Epiderme × 400
Hyperacanthose légère (+)

Photo 15 : N° 10. Peau. Ensemble × 100

Photo 16 : N° 10. Epiderme × 400
Hyperacanthose modérée (+)



P L A N C H E V

Traités par Algésal suractivé

Photo 17 : N° 4. Peau. Ensemble × 100

Photo 18 : N° 4. Epiderme × 400

Limite supérieure de la normale

Photo 19 : N° 5. Peau. Ensemble × 100

Photo 20 : N° 5. Epiderme × 400

Hyperacanthose modérée (+)

