

## SYNTHESES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DE CERTAINS DERIVES THYROXINIENS ET ADRENERGIQUES—II

### ETUDE EXPERIMENTALE DES ACTIONS AU NIVEAU DU COEUR, DES VAISSEAUX ET DE LA MUSCULATURE LISSE DE L'INTESTIN DES MONOiodo-3- ET DIiodo-3:5- SYNEPHRINES ET DES DIiodo-3:5- ET TRIiodo-3:5:3'-THYROADRENALINES

JACQUES KLEPPING, RAYMOND MICHEL, ROGER TRUCHOT, HENRI TRON-LOISEL et  
SERGE BRIET

Laboratoires de Physiologie et de Chimie Pharmaceutique,  
École Nationale de Médecine et de Pharmacie de Dijon, France

(Received 18 December 1962; accepted 4 February 1963)

**Abstract**—Monoiodination, and even more, diiodination, greatly alter the adrenergic properties of synephrine. The tension enhancing activity of iodosynephrines, although lower than that of adrenaline, is higher than that of their iodine-free precursor. They are also characterized by a more prolonged action. They promote important vaso-constriction in the kidney and the perfused isolated leg. A vaso-dilatating effect can be evidenced indirectly, but appears as of little importance and definitively smaller than that of adrenaline and synephrine. Towards the heart, they show, in contradistinction to the positively chronotropic effects of adrenaline and synephrine, a bradycardic action. While monoiodination and especially diiodination of synephrine enhance activities of the  $\alpha$ -type but depress those of the  $\beta$ -type, iodothyroadrenalines exhibit no adrenergic activity. They have no effect on blood pressure, on blood vessels, on the heart, nor on the isolated intestine of the rabbit.

Hypotheses are advanced for a tentative explanation of the physiological action of these new substances.

LES nombreux sympathomimétiques de synthèse peuvent différer des hormones médullo-surréaliennes par le nombre et la position des fonctions phénols, ou par la longueur de la chaîne latérale, soit encore par les deux à la fois. Cependant les analogues structuraux résultant de substitutions halogénées dans le noyau aromatique restent en nombre limité. Les seuls étudiés jusqu'ici sont des dérivés chlorés ou fluorés. Leur activité adrénergique est faible, ne se manifeste parfois que chez certaines espèces animales et leur toxicité est souvent augmentée.<sup>1-3</sup> Dans d'autres cas, ils se comportent même en inhibiteurs des sympathomimétiques sur les fibres lisses, et, en particulier, sur les muscles bronchiques.<sup>4</sup> Quant aux dérivés bromés et iodés, leur existence ne paraît pas avoir été encore signalée. C'est la raison qui nous a incité à préparer des composés iodés<sup>5, 8</sup> parmi lesquels la hydroxy-4-monoiodo-3-phényl-N-méthyléthanamine (monoiodo-3-synéphrine ou MIS) et la hydroxy-4-di-iodo-3:5-phényl-N-méthyléthanamine (diiodo-3:5-synéphrine ou DIS). L'intérêt que pouvaient présenter de telles substances se trouve accru du fait de la mise en évidence récente<sup>7</sup> de la synéphrine dans l'urine humaine de sujets ayant subi un traitement

préalable à l'iproniazide. Nous avons également préparé<sup>6, 8</sup> la (hydroxy-4'-phénoxy)-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyléthanolamine (TAd<sub>2</sub>) et la (hydroxy-4'-monoiodo-3'-phénoxy)-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyléthanolamine (TAd<sub>3</sub>) apparentées chimiquement à l'adrénaline par la chaîne latérale N-méthyléthanolamine et aux hormones thyroïdiennes par leur squelette parahydroxyphénoxyphénylique diversement iodé. Les iodothyronines présentent certaines activités comparables à celles des hormones médullo-surréaliennes et nous avons recherché si TAd<sub>2</sub> et TAd<sub>3</sub> (diiodo-3:5-thyroadrénaline et triiodo-3:5:3'-thyroadrénaline) manifestaient éventuellement des propriétés adrénérgiques dont il était permis de supposer qu'elles seraient renforcées par la présence des motifs structuraux des hormones thyroïdiennes.

Notre travail a pour but de décrire les principaux effets vasculaires et viscéraux des iodosynéphrines et des iodothyroadrénalines.

La détermination du degré d'activité hypertensive représente un index classique dans la comparaison des différents sympathomimétiques. Elle a constitué de ce fait la première étape de nos investigations. Mais la réponse tensionnelle n'est qu'un phénomène global, résultant à la fois d'actions cardiaques et vasculaires. Aussi a-t-on précisé dans un second temps expérimental les propriétés chronotrope et inotrope au niveau du cœur de même que l'influence de ces substances sur le calibre des vaisseaux du rein et de la rate, dans le domaine viscéral, et des vaisseaux de la patte, dans le domaine somatique. En dernier lieu leur action inhibitrice éventuelle au niveau de la musculature lisse de l'intestin a été considérée.

Si l'on adopte la notion de récepteurs<sup>9</sup> la classification de ces divers effets sympathomimétiques peut être ramenée à une conception plus homogène. C'est ainsi qu'Ahlquist propose de classer les effets sympathomimétiques en deux groupes suivant qu'ils s'adressent à des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ : récepteurs  $\alpha$  pour la contraction des fibres musculaires lisses; récepteurs  $\beta$  pour le relâchement et pour l'augmentation du rythme et de la force contractile cardiaque. L'action sur la motilité intestinale constitue un cas particulier et Ahlquist et Lévy<sup>10</sup> admettent que les récepteurs existant au niveau des intestins sont de type  $\alpha$  et  $\beta$  et que la mise en jeu de chacun d'eux entraîne une réponse inhibitrice. Le choix des tests utilisés au cours de cette étude permettra par conséquent d'envisager les propriétés des iodosynéphrines et des iodothyroadrénalines en fonction de leurs activités sympathomimétiques de type  $\alpha$  et  $\beta$ .

## A. ETUDE EXPERIMENTALE DES PROPRIETES HYPERTENSIVES DES IODOSYNEPHRINES ET DES IODOETHYROADRENALINES

### (a) *Choix des Animaux et Préparations*

On a recherché quelles étaient les doses, exprimées en moles, nécessaires pour obtenir une élévation tensionnelle comparable avec les différentes substances étudiées. Le coefficient d'activité hypertensive est exprimé dans tous les cas par rapport à la L-adrénaline. L'administration des dérivés iodés et de l'adrénaline est effectuée chez l'animal anesthésié après atropinisation ou plus rarement section des deux nerfs vagues au cou. Les essais ont été réalisés sur le Rat, le Lapin, et le Chien.

**Rats.** La série comporte 15 rats mâles de souche Wistar, pesant de 100 à 200 g. Chez 10 animaux anesthésiés au mébubartital sodique (50 mg/kg) et atropinés (1 mg/kg) les injections sont pratiquées dans la veine dorsale du pénis. Chez 5 rats, les substances sont administrées par voie sous-cutanée sans anesthésie préalable.

*Lapins.* Les essais sont répartis sur 30 lapins mâles de race Fauve de Bourgogne, d'un poids de 2 kg environ. Pour éliminer une éventuelle influence de la nature de l'anesthésique sur la physiologie des réponses obtenues, différents narcotiques sont utilisés: penthiobarbital sodique à la dose de 200 mg/kg, mébubartital sodique à la dose de 50 mg/kg, chloralose à la dose de 80 mg/kg, uréthane à la dose de 1 g/kg et mélange chloralose 80 mg/kg et uréthane 1 g/kg. Les injections sont pratiquées dans la saphène externe après dénudation. Dans la majorité des cas, les animaux sont atropinés (1 mg/kg) ou subissent la bivotomie au cou.

*Chiens.* Les expériences ont été réalisées sur 30 chiens des deux sexes, d'un poids variant entre 9 et 20 kg, anesthésiés au penthiobarbital sodique (200 à 300 mg/kg en induction puis réinjection pour le maintien d'une anesthésie confirmée) ou au chloralose (80 mg/kg). Les injections sont pratiquées par voie endoveineuse après dénudation de la saphène externe. Quatre préparations différentes sont utilisées:

1. Chien anesthésié et atropiné (0,2 mg/kg) ou plus exceptionnellement bivotomisé au cou.
2. Chien anesthésié, atropiné et ayant subi la destruction de la moëlle dorso-lombo-sacrée, suivant la technique de Hermann.<sup>11, 12</sup>
3. Chien anesthésié, atropiné et décapsulé soit par ablation chirurgicale bilatérale soit par ligature des veines surrénales (segments surréno-cave et lombosurrénal) excluant circulatoirement la glande.
4. Chien anesthésié, atropiné, décapsulé et amyé.

#### (b) Techniques Utilisées

Les animaux étant à jeûn depuis 24 heures, après leur préparation, un dispositif d'enregistrement de la pression artérielle générale est mis en place par canulation dans le bout cardiaque d'une carotide primitive, ou de l'artère fémorale. L'enregistrement est effectué en continu au moyen d'un manomètre à mercure (manomètre de Condon pour les petits animaux, manomètre de Ludwig pour les chiens) couplé avec un électromanomètre qui permet d'obtenir des résultats plus précis, en particulier en ce qui concerne la valeur de la pression différentielle. Pour les rats non anesthésiés on a utilisé une méthode oscillométrique avec l'appareil conçu par Chevillard et Krauthamer.<sup>13</sup>

#### (c) Résultats

Les résultats obtenus conduisent à envisager les propriétés hypertensives des iodosynéphrines et des iodothyroadrénalines sous deux rubriques différentes. Effectivement, si le MIS et le DIS apparaissent doués d'action hypertensive significative, les iodothyroadrénalines en sont totalement dépourvues.

##### 1. Coefficients d'activité hypertensive des iodosynéphrines

Appréciés par rapport à la L-adrénaline ils se sont révélés sensiblement différents en fonction de l'espèce animale utilisée.

*Chez le Rat et le Lapin.* Ils sont pratiquement semblables. Si l'on compare les doses, exprimées en moles, d'adrénaline, de synéphrine, de DIS et de MIS qui permettent d'obtenir des clochers hypertensifs identiques, il apparaît que l'action hypertensive des iodosynéphrines reste faible par rapport à l'adrénaline (100 à 200

fois plus faible pour le MIS et 50 à 100 fois pour le DIS) mais elle se révèle supérieure à celle de la synéphrine (double ou quadruple pour le MIS, 4 à 8 fois supérieure pour le DIS). Par ailleurs, pour une élévation tensionnelle identique, la durée de la réponse est nettement plus prolongée pour les iododynéphrines que pour l'adrénaline (de 4 à 6 fois). Le tracé Fig. 1 pris comme exemple objective ces principaux aspects. Enfin, pour des doses de MIS allant de  $3.10^{-6}$  mole et de DIS comprises entre 0,3 à  $0,75.10^{-6}$  mole la répétition des injections n'entraîne pas de diminution sensible de la réponse pressive. Il est d'autre part possible d'obtenir un plateau hypertensif soutenu par perfusion lente et continue de MIS et de DIS comme le montrent les tracés Figs. 2 et 3.

*Chez le Chien.* Les rapports d'activité hypertensive se révèlent assez différents des précédents. Le MIS a sensiblement la même activité que la synéphrine, laquelle est 300 fois moins hypertensive que l'adrénaline. Le DIS présente une activité nettement supérieure puisqu'il est 2 à 3 fois plus hypertenseur que la synéphrine, et surtout sa durée d'action est extrêmement prolongée. Cette caractéristique essentielle de la réponse hypertensive due au DIS chez le Chien est particulièrement marquée dans le tracé Fig. 4 où après une injection unique de cette substance, la tension carotidienne ne revient à son niveau initial qu'au bout de 50 minutes. Il convient également de souligner que chez le Chien simplement anesthésié et atropiné les iododynéphrines n'entraînent de réponses hypertensives significatives qu'avec des doses importantes. Dans ce cas la répétition des injections s'accompagne rapidement d'une diminution puis d'une disparition de l'effet presseur. Au contraire, chez les animaux ayant subi une destruction médullaire complétée ou non d'une exclusion des glandes surrénales, des résultats démonstratifs sont obtenus avec des doses relativement faibles qui ne s'accompagnent lors de leur répétition que d'une diminution très discrète de la réponse pressive.

## 2. *Activité hypertensive des iodothyroadrénalines*

Pour ces substances les essais effectués chez le Lapin et le Chien ont fourni des résultats identiques: à doses respectives de  $5.10^{-6}$  mole/kg et  $2,5.10^{-6}$  mole/kg, TAd<sub>2</sub> et TAd<sub>3</sub> ne provoquent aucune modification de la pression artérielle.

### B. ETUDE EXPERIMENTALE DES EFFETS CARDIAQUES ET VASCULAIRES DES IODOSYNEPHRINES ET DES IODOTHYROADRENALINES

On admet<sup>14</sup> que l'effet tensionnel de l'adrénaline relève d'une action à trois composantes: vasoconstrictrice, vasodilatatrice et cardioaccélératrice. Ces trois aspects ont été envisagés respectivement pour les iododynéphrines et les iodothyroadrénalines.

#### (a) *Actions cardiaques*

(1). *Actions cardiaques des iododynéphrines.* Elles ont été appréciées par l'étude du rythme cardiaque chez l'animal atropiné et sur le coeur isolé perfusé avant et après administration des dérivés iodés. L'évolution de la fréquence cardiaque a été suivie par enregistrement électrocardiographique en dérivation 2 chez le Rat, le Lapin et le Chien anesthésiés et atropinés ou bivagotomisés au cou. Dans tous les cas les quantités de substances injectées sont en rapport avec les coefficients de leur activité hypertensive.

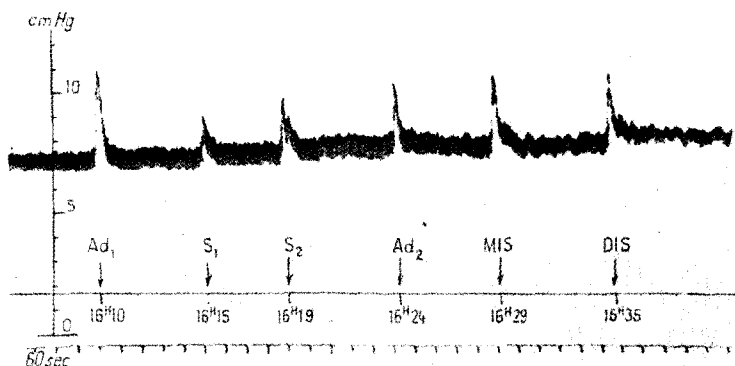


FIG. 1. Effets hypertensifs comparés de l'adrénaline, la synéphrine et ses dérivés iodés chez le Lapin (mâle, 2,300 kg; mébubarbital sodique 50 mg/kg; atropiné 0,2 mg/kg). Adrénaline = Ad<sub>1</sub> et Ad<sub>2</sub> à la dose de  $1,5 \cdot 10^{-8}$  mole puis  $0,75 \cdot 10^{-8}$  mole; synéphrine = S<sub>1</sub> et S<sub>2</sub> aux doses de  $3 \cdot 10^{-6}$  mole puis  $6 \cdot 10^{-6}$  mole; MIS =  $1,5 \cdot 10^{-6}$  mole; DIS =  $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole.

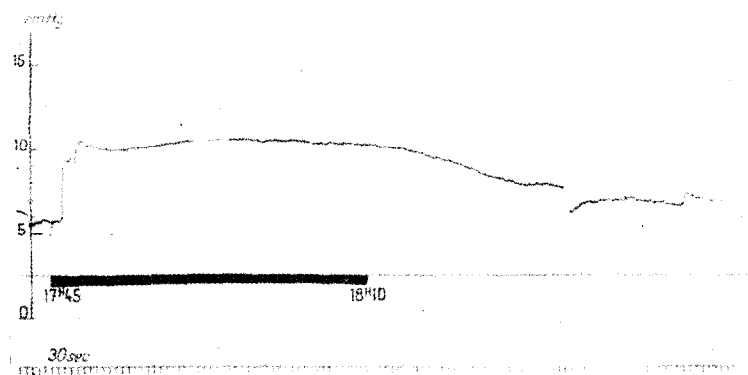


FIG. 2. Modifications de la pression carotidienne du Lapin (mâle, castré, uréthane) après perfusion continue de MIS à la dose de  $4 \cdot 10^{-6}$  mole/kg/min pendant 25 minutes.

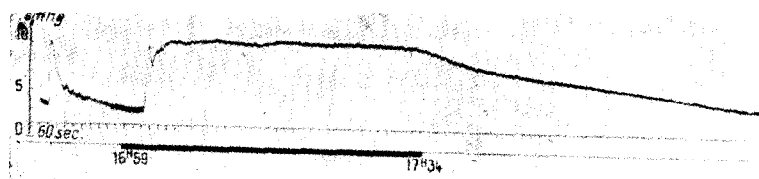


FIG. 3. Modifications de la pression carotidienne du Lapin (mâle, 1,900 kg, uréthane) après perfusion continue de DIS à la dose de  $0,5 \cdot 10^{-6}$  mole/kg/min pendant 35 minutes.

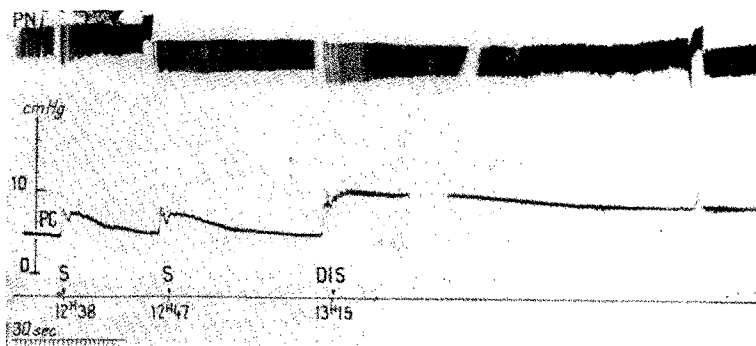


FIG. 4. Effets tensionnels de la synéphrine (S, à la dose de  $15 \cdot 10^{-6}$  mole) et du DIS (à la dose de  $7,5 \cdot 10^{-6}$  mole) chez un Chien (mâle, 15 kg, moëlle dorso-lombo-sacrée détruite). PC = pression carotidienne, PN = pneumogramme.

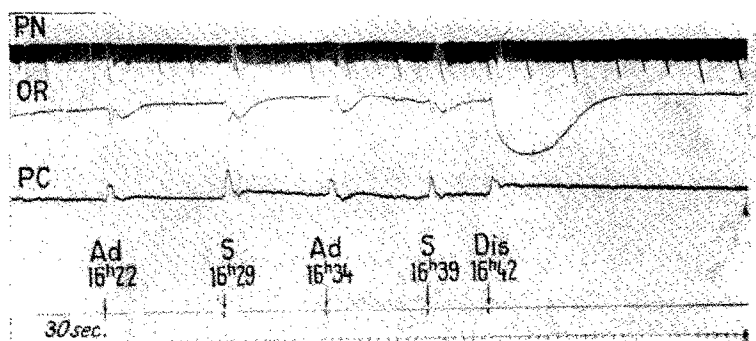


FIG. 5. Oncographies rénales comparées de l'adrénaline Ad ( $0,027 \cdot 10^{-6}$  mole) de la synéphrine (successivement  $15 \cdot 10^{-6}$  mole et  $9 \cdot 10^{-6}$  mole) et du DIS ( $3,75 \cdot 10^{-6}$  mole) chez un Chien (mâle, 15 kg, chloralosé, atropiné et amyélé). PC = pression carotidienne, OR = oncographie rénale, PN = pneumogramme.

Les résultats rassemblés sous forme de tableaux (1, 2, 3, 4) montrent une physiologie identique qui se caractérise par une opposition entre l'augmentation de la fréquence cardiaque qui suit constamment l'administration d'adrénaline et de synéphrine et le ralentissement du rythme qui suit l'injection d'iodosynéphrines.

TABLEAU 1. EVOLUTION DU RYTHME CARDIAQUE CHEZ LE RAT NON ANESTHÉSIÉ, APRÈS ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE D'ADRÉNALINE, DE SYNÉPHRINE, DE MIS ET DE DIS

Substance injectée (mole/100 g)	Rythme cardiaque (pulsations minute)				
	Avant	Après traitement			
		+15 min	+30 min	+60 min	+120 min
Adrénaline $4.10^{-7}$	320	420	335	320	—
Synéphrine $15.10^{-6}$	338	360	370	342	300
MIS $10.10^{-6}$	320	320	—	—	—
DIS $6,6.10^{-6}$	319	235	235	258	338

TABLEAU 2. MODIFICATION DU RYTHME CARDIAQUE CHEZ LE RAT ANESTHÉSIÉ ET ATROPINÉ APRÈS INJECTION ENDOVEINEUSE D'ADRÉNALINE, DE SYNÉPHRINE, DE MIS ET DE DIS

Substance injectée (mole/100 g)	Avant	Après*	%
Adrénaline $15.10^{-8}$	324	348	+ 7,4
Synéphrine $15.10^{-6}$	320	360	+ 17
MIS $30.10^{-6}$	366	360	—
DIS $15.10^{-6}$	350	318	— 9

\* La fréquence cardiaque est déterminée par enregistrement de l'E.C.G. toutes les 2 min. Les chiffres retenus après administration de chaque substance correspondent à l'accélération ou au ralentissement maximum obtenus.

TABLEAU 3. EVOLUTION DU RYTHME CARDIAQUE CHEZ LE LAPIN (ANESTHÉSIÉ ET BIVAGOTOMISÉ) APRÈS PERFUSION CONTINUE D'ADRÉNALINE ET DE DIS PENDANT 15 MIN

Substance injectée (mole/kg/min)	Avant	Après*	%
Adrénaline $1,12.10^{-6}$	256	294	+ 15
MIS $0,5.10^{-6}$	216	180	— 17

\* La fréquence cardiaque est déterminée par enregistrement de l'E.C.G. toutes les 2 min. Les chiffres retenus après administration de chaque substance correspondent à l'accélération ou au ralentissement maximum obtenus.

TABLEAU 4. EVOLUTION DU RYTHME CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN (ANESTHÉSIÉ, BIVAGOTOMISÉ) APRÈS ADMINISTRATION ENDOVEINEUSE D'UNE DOSE UNIQUE DES DIFFÉRENTES SUBSTANCES

Substances (mole/kg)	Avant	Après*	%
Adrénaline $2.10^{-8}$	126	156	+24
Adrénaline $4.10^{-8}$	132	162	+24
Adrénaline $8.10^{-8}$	120	198	+40
Synéphrine $1,4.10^{-6}$	126	150	+20
MIS $2,8.10^{-6}$	150	144	—
DIS $1,4.10^{-6}$	144	120	-17
DIS $1,4.10^{-6}$	130	108	-17
DIS $1,4.10^{-6}$	144	132	-9
DIS $1,4.10^{-6}$	144	120	-17

\* La fréquence cardiaque est déterminée par enregistrement de l'E.C.G. toutes les 2 min. Les chiffres retenus après administration de chaque substance correspondent à l'accélération ou au ralentissement maximum obtenus.

La bradycardie est discrète pour le MIS, mais très nette pour le DIS. Au cours de perfusion continue elle tend cependant à diminuer progressivement. A fortes doses, en particulier chez les animaux anesthésiés au mébubarital sodique, le MIS et le DIS entraînent des troubles du rythme avec extrasystolie. La répétition des injections dans ces conditions s'accompagnent d'une altération rapide de la performance cardiaque et cette défaillance rend compte en partie de la disparition progressive du pouvoir hypertenseur du MIS et du DIS.

Les résultats précédents ont été confirmés par des recherches effectuées sur des préparations de coeur isolé de Lapin perfusé par la méthode de Langendorff. On retrouve ici l'action cardioaccélétratrice de l'adrénaline et de la synéphrine qui contraste avec l'action cardiomodératrice des dérivés iodés. En ce qui concerne les effets sur la force contractile du coeur, il s'avère que l'action inotrope positive de l'adrénaline est 1000 fois plus grande que celle de la synéphrine et 1500 à 2000 fois supérieure à celle du DIS. Pour les doses de DIS, S et adrénaline permettant d'obtenir un effet inotrope positif comparable, on note une accélération cardiaque de 20% pour l'adrénaline et la synéphrine alors que le rythme se ralentit de 10 à 15% avec le DIS.

2. *Actions cardiaques des iodothyroadrénalines.* Il n'a pas été possible de mettre en évidence par les méthodes précédentes un effet significatif sur le rythme et la force contractile du coeur. On peut considérer ces substances comme totalement dénuées d'action cardiaque de type sympathomimétique.

#### (b) *Actions vasculaires*

(1) *Actions vasculaires des iodosynéphrines.* Elles ont été étudiées au niveau de différents territoires et à l'aide de plusieurs techniques. La détermination des propriétés



motrices au niveau des fibres musculaires lisses des vaisseaux a été effectuée en premier lieu par enregistrement du volume du rein et de la rate chez le Chien. Le tracé Fig. 5 objective la caractéristique essentielle de l'action vasoconstrictrice des iodosynéphrines au niveau des viscères: c'est le rein qui apparaît l'organe le plus sensible. Avec des doses permettant d'obtenir des clochers hypertensifs comparables, les dérivés iodés entraînent une vasoconstriction rénale à la fois plus intense et plus prolongés que la synéphrine et l'adrénaline. Cette vasoconstriction rénale peut être obtenue par l'administration de doses faibles d'iodosynéphrines alors même qu'elles ne provoquent par ailleurs qu'une élévation tensionnelle modérée (tracé Fig. 5). Cependant la répétition des doses entraînent progressivement une diminution de cet effet vasoconstricteur, et d'autant plus rapidement que les doses injectées sont fortes.

L'étude des réactions vasculaires au niveau de la patte isolée de Chien perfusée à débit constant, permet d'aboutir à une constatation analogue: les dérivés iodés paraissent ici encore comme des substances essentiellement vasoconstrictrices. Si l'on ajuste les doses de DIS et d'adrénaline de manière à obtenir une action vasomotrice comparable, la réponse du dérivé iodé se prolonge davantage ainsi que le met en évidence le tracé Fig. 6.

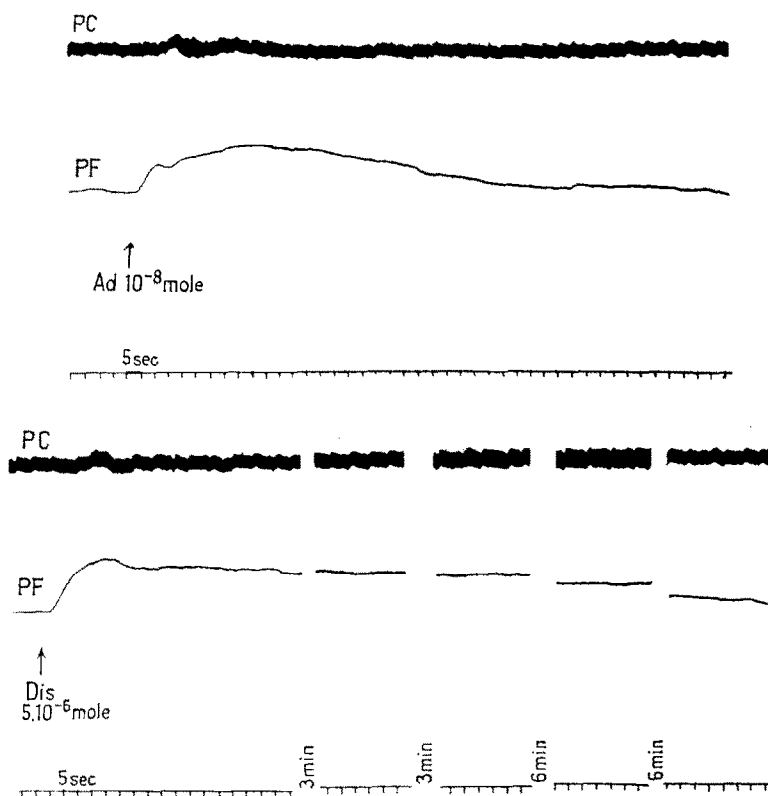


FIG. 6. Étude comparative de la réponse vasoconstrictrice de l'adrénaline (Ad) et du DIS au niveau de la patte isolée perfusée à débit constant chez le Chien normal. PC = pression carotidienne, PF = pression de perfusion.

Si les méthodes précédemment décrites ne décèlent que des actions vasoconstrictrices, elles ne suffisent pas pour conclure que les iodosynéphrines ne possèdent pas dans leur action vasculaire de composante vasodilatatrice. Celle-ci peut exister, mais discrète, se trouver masquée par la réponse vasoconstrictrice. Aussi, pour tenter de mettre en évidence cette éventuelle composante vasodilatatrice, avons-nous fait appel à une technique indirecte qui utilise les propriétés que possèdent les benzodioxanes de bloquer les récepteurs adrénergiques vasoconstricteurs. On sait que l'administration de ces substances à doses suffisantes transforme la réponse hypertensive de l'adrénaline en une hypotension: il y a inversion des effets. Or, avec Hermann *et al.*<sup>15</sup> on peut concevoir le mécanisme de l'inversion comme résultant du blocage des récepteurs vasoconstricteurs par les médicaments inverseurs. Les récepteurs vasodilatateurs étant dès lors seuls disponibles, une réponse vasodilatatrice normalement masquée peut éventuellement se manifester sous forme d'une hypotension. Cette hypotension traduit en effet la diminution des résistances périphériques par vasodilatation. Lors de nos expériences conduites chez le Chien à moëlle détruite, décapsulé, et atropiné, l'injection de 883 F à une dose suffisante pour entraîner une inversion parfaite de l'adrénaline ne permet pas d'obtenir une hypotension après DIS, mais uniquement une lyse des effets hypertenseurs. La réponse hypertensive de la synéphrine peut au contraire être partiellement inversée; ces faits sont illustrés par le tracé Fig. 7. La réponse tensionnelle après benzodioxanes est donc différente pour les iodosynéphrines et leur précurseur non iodé. Cette particularité doit être soulignée. Elle implique que la synéphrine possède une composante vaso-dilatatrice appréciable et que cette dernière se trouve amoindrie sinon supprimée par l'iodation de la molécule. Pour préciser ce dernier point, on a procédé à l'étude des réaction vasculaires au niveau de la patte isolée de Chien perfusée à débit constant chez l'animal dioxané. Dans ces conditions, comme en rend compte le tracé Fig. 8 il est alors

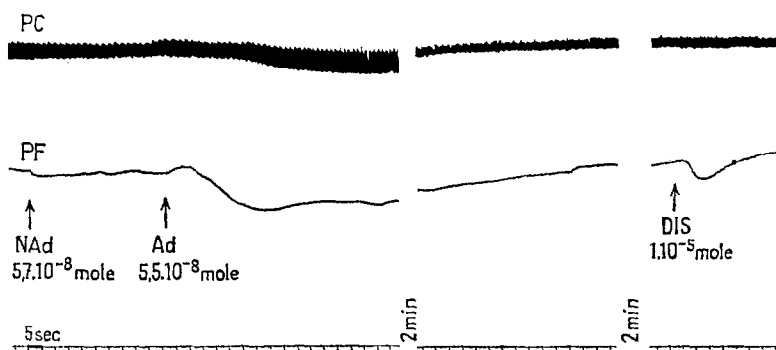


FIG. 8. Effets comparés de l'adrénaline (Ad), de la noradrénaline (NAd) et du DIS chez le Chien traité préalablement au benzodioxane. (Technique de la patte isolée perfusée à débit constant.)  
PC = pression carotidienne, PF = pression de perfusion.

possible d'objectiver pour le composé iodé une action vasodilatatrice très minime si on la compare à celle obtenue avec l'adrénaline.

(2) *Actions vasculaires des iodothyroadrénalines.* Leur recherche s'est déroulée suivant le même protocole expérimental que pour les iodosynéphrines. Elle s'est révélée négative. Malgré l'utilisation de doses élevées, il n'a pas été possible de déceler

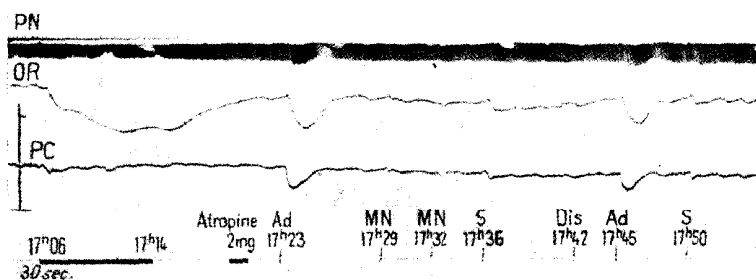


FIG. 7. Enregistrements comparés de la pression carotidienne et de l'oncographie rénale chez un Chien (mâle, 15 kg, atropiné, amyélé et ayant subi une perfusion de 300 mg de 833 F). Adrénaline (Ad):  $0,027 \cdot 10^{-6}$  mole; métanéphrine (MN):  $30 \cdot 10^{-6}$  mole puis  $40 \cdot 10^{-6}$  mole; synéphrine (S):  $9 \cdot 10^{-6}$  mole puis  $15 \cdot 10^{-6}$  mole; DIS:  $3,75 \cdot 10^{-6}$  mole. PC = pression carotidienne, OR = oncographie rénale, PN = pneumogramme.

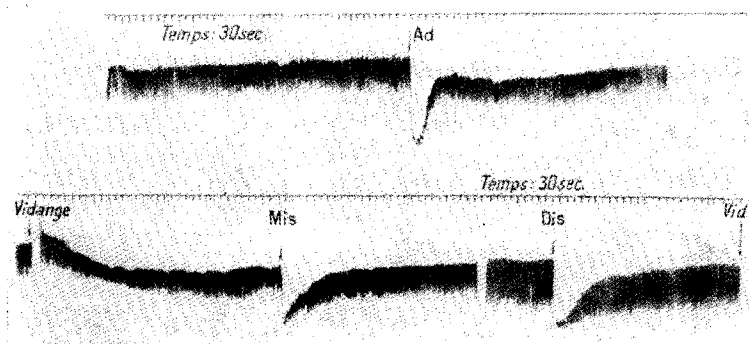


FIG. 9. Effets inhibiteurs comparés de l'adrénaline Ad ( $1,5 \cdot 10^{-8}$  mole) du MIS ( $1,5 \cdot 10^{-6}$  mole) et du DIS ( $0,75 \cdot 10^{-6}$  mole) sur le tonus de l'intestin isolé de Lapin (Tyrode phosphaté, 50 ml,  $+34,5^{\circ}\text{C}$ ).

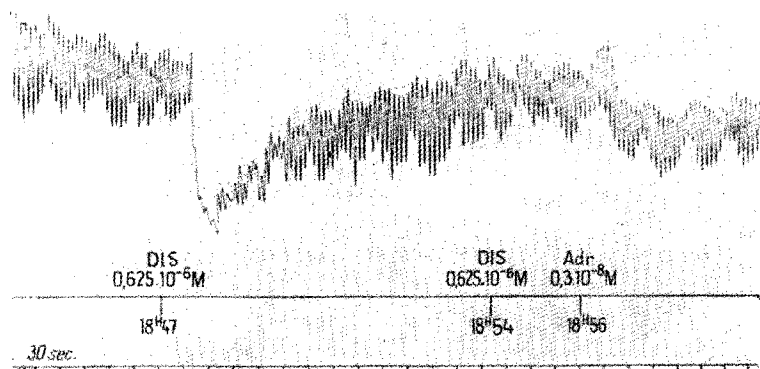


FIG. 10. Modifications de la réponse de l'intestin isolé de Lapin au DIS et à l'adrénaline Ad après action préalable du DIS et sans rinçage intermédiaire du bain de Tyrode.

une modification significative du calibre des vaisseaux après administration des iodothyroadrénalines TAd<sub>2</sub> et TAd<sub>3</sub>.

### C. ETUDE EXPERIMENTALE DES EFFETS INHIBITEURS SUR LE TONUS ET LA MOTILITE DE L'INTESTIN ISOLE DE LAPIN

Nous avons comparé les repercussions des différents produits iodés sur le fonctionnement de l'intestin isolé de Lapin par rapport à la L-adrénaline. L'expérience a comporté 10 essais.

Après excision des fragments d'intestin de 5 cm de long, prélevés au niveau du duodénum, les échantillons sont maintenus dans un bain de Tyrode phosphaté réglé à  $30^{\circ}\text{C} \pm 0,01^{\circ}\text{C}$  tandis qu'un courant continu d'oxygène contenant 5% d'anhydride carbonique circule dans le bain. Après la période de stabilisation nécessaire à la régularisation du tracé, on procède aux essais qui consistent à rechercher les doses des différentes substances, qui, ajoutées au bain (50 ml), permettront d'obtenir des réponses inhibitrices comparables.

Comme pour les tests précédents, les résultats seront considérés séparément pour les iodosynéphrines et les iodothyroadrénalines.

#### (1) *Synéphrines et ses dérivés iodés*

Les essais ont montré que la synéphrine, le MIS et le DIS donnent qualitativement la même réponse que l'adrénaline mais S est 2 à 300 fois moins active, MIS 100 fois et DIS 50 fois que l'hormone médullo-surrénalienne. En outre, ainsi que le montre le tracé reproduit sur la figure 9 les durées d'action sont différentes: après action des iodosynéphrines, le tonus et la motilité de l'intestin isolé demande plus longtemps pour se stabiliser au niveau initial qu'après addition d'adrénaline. L'accroissement de la durée d'action des produits iodés représente une analogie avec les phénomènes observés à propos des effets tenseurs et vasculaires. Il convient également de signaler qu'après vidange et rinçage, on peut obtenir des réponses comparables avec des doses identiques d'iodosynéphrines. Par contre, sans rinçage préalable, entre les essais, les réponses diminuent puis disparaissent. C'est ce que montre le tracé Fig. 10.

#### (2) *Iodothyroadrénalines*

TAd<sub>2</sub> et TAd<sub>3</sub> se révèlent dépourvus d'activité inhibitrice puisqu'à des doses moléculairement 1000 à 2000 fois supérieures à celles de l'adrénaline, il n'est pas possible d'observer de réponse significative. Toutefois, il y a lieu de noter que ces deux substances s'insolubilisent partiellement lorsqu'elles sont introduites dans le bain de Tyrode à des doses élevées.

### D. INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS

L'analyse des résultats permet d'aboutir à deux intéressantes observations: en premier lieu, la mono et la diodation de la synéphrine ne supprime pas ses propriétés sympathomimétiques: les actions périphériques obtenues chez le Chien amyélé et décapsulé, ainsi qu'au niveau de l'intestin isolé de Lapin, permet de ranger le MIS et le DIS dans la catégorie des sympathomimétiques. Certes les coefficients d'activité vis à vis de l'adrénaline restent très faibles, mais il faut souligner que la comparaison des effets a été établie avec de la L-adrénaline, alors que les dérivés iodés utilisés sont sous forme racémique. La seconde, et la plus importante constatation, réside dans le

fait que les qualités sympathomimétiques de ces substances iodées présentent des caractères originaux. L'halogénéation a conféré à la synéphrine des propriétés hypertensives et vasoconstrictrices plus durables et plus intenses, alors que les actions cardiaques et vasodilatatrices apparaissent amoindries. Exprimés en fonction de la théorie des récepteurs, ces résultats permettent d'avancer que l'halogénéation de la molécule de synéphrine a entraîné un renforcement de ses activités au niveau des récepteurs  $\alpha$  et une diminution au niveau des récepteurs  $\beta$ . Ces modalités d'action rendent compte du mécanisme de l'hypertension secondaire à l'administration d'iodo-synéphrine. L'action hypertensive de ces substances relèvent pour ainsi dire exclusivement d'une augmentation des résistances vasculaires, tout particulièrement marquée au niveau du rein, alors que les propriétés cardiaques restent peu modifiées et se caractérisent même par un ralentissement du rythme. La diminution sensible de la pression différentielle au cours de la réponse hypertensive rend bien compte de ce processus. Le fait que l'élévation tensionnelle soit due essentiellement à une vasoconstriction périphérique explique que les résultats soient très démonstratifs chez le Chien amyélé et décapsulé. Cette préparation est intéressante à plusieurs titres. La destruction de la moëlle dorso-lombo-sacrée permet déjà d'éliminer toutes les influences centrales et d'objectiver des effets périphériques au niveau d'un système vasculaire par ailleurs sensibilisé, par un mécanisme encore mal précisé, à l'action des sympathomimétiques. L'exclusion circulatoire des surrénales permet d'affirmer que les effets observés résultent bien de phénomènes périphériques et non pas d'une éventuelle action adrénalinosécrétrice des produits au niveau glandulaire. Il existe également un autre avantage qui favorise considérablement l'étude de l'action vasoconstrictrice des iodosynéphrines. C'est que l'exclusion du tonus vasoconstricteur bulbaire et médullaire ne laisse subsister que le tonus vasomoteur périphérique nettement moins marqué, et de ce fait crée un degré de vasodilatation passive nettement favorable à la mise en évidence de l'action motrice du MIS et du DIS. Leur administration permet de restituer une résistance périphérique à un niveau normal ou même plus élevé. Partant de plus bas, l'action apparaît plus nettement et avec des doses plus faibles. En utilisant une posologie adéquate l'action vasculaire des iodosynéphrines revêt un aspect homéostatique en corrigeant un tonus vasomoteur amoindri. Il n'en est pas de même pour l'animal normal où la vasoconstriction intense suscitée par de fortes doses d'iodo-synéphrine, prend un caractère intempestif en créant un barrage périphérique auquel le coeur doit s'adapter. Ces répercussions de l'iodation de la synéphrine sur les actions sympathomimétiques de types  $\alpha$  et  $\beta$  ne sont pas sans rappeler les modifications entraînées par la 3 O-méthylation sur les propriétés de l'adrénaline.<sup>16-18</sup>

Quant aux iodothyroadrénalines, elles ne manifestent aucune propriété sympathomimétique. Elles n'entraînent pas d'élévation tensionnelle significative, sont inactives sur le tonus et la motricité de l'intestin isolé de Lapin et leur influence sur les propriétés du coeur est pratiquement nulle. Cette absence d'activité adrénergique nous semble apporter une contribution nouvelle aux rapports qui doivent exister entre structure et activité biologique dans la série des sympathomimétiques. En effet, la différence de constitution entre TAd<sub>3</sub> et DIS porte sur la présence d'un noyau *p*-hydroxyphénylique supplémentaire en sorte que l'écartement intra-moléculaire entre la fonction phénol libre et la chaîne latérale N-méthyléthanolamine se trouve augmentée. La distance entre les deux fonctions caractéristiques doit vraisemblablement jouer un rôle et ceci d'autant plus que TAd<sub>3</sub>, bien qu'inefficace, présente cependant

une substitution iodée qui, dans le cas de la synéphrine, s'est montrée capable d'augmenter d'une façon significative les propriétés adrénérgiques. L'hypothèse conçue par Belleau<sup>19</sup> sur la nature des récepteurs spécifiques des sympathomimétiques nous paraît susceptible de concilier les faits expérimentaux. Pour cet auteur, l'adrénaline se fixerait par attraction électrostatique entre son azote aminé et une fonction acide du reste orthophosphorique de l'ATP et, d'autre part, son reste pyrocatechol réaliserait une chélation avec l'élément minéral divalent d'un enzyme. Si l'on admet cette hypothèse et les considérations qui ont poussé Belleau à la formuler, on peut imaginer que l'existence d'un noyau aromatique supplémentaire entre l'azote aminé et la fonction phénol des iodothyroadrénalines donnera à leur édifice moléculaire des dimensions trop importantes. La tension de l'ensemble ATP-enzyme-aryléthanolamine serait alors trop grande pour que la fixation de TAd<sub>2</sub> et de TAd<sub>3</sub> soit suffisamment stable au niveau des récepteurs adrénérgiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. J. H. HARTUNG, R. E. MUNCH et A. W. CROSSLEY, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1091 (1935).
2. M. TAINTER et M. SEIDENFELD, *J. Pharmacol.* **40**, 29 (1930).
3. R. W. SUTER, et R. A. WESTON, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 602 (1941).
4. C. E. POWELL et I. H. SLATTER, *J. Pharmacol.* **122**, 480 (1958).
5. R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *C.R. Acad. Sci., Paris* **251**, 3094 (1960).
6. R. MICHEL, J. KLEPPING, R. TRUCHOT, H. TRON-LOISEL et B. POILLOT, *C. R. Acad. Sci., Paris* **252**, 2017 (1961).
7. J. J. PISANO, J. A. OATES JR., A. KARMEN, A. SJOERDSMA et S. UDENFRIEND, *J. biol. Chem.* **236**, 898 (1961).
8. R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 717 (1963).
9. R. FURGHOTT, *Adrenergic Mechanisms* p. 246 Ciba Foundation. J. & A. Churchill, London (1960).
10. R. P. AHLQUIST et B. LÉVY, *J. Pharmacol.* **127**, 146 (1959).
11. H. HERMANN, G. MORIN et J. VIAL, *C.R. Soc. Biol., Paris* **117**, 967 (1934).
12. R. MORVAN. Thèse de Doctorat en médecine, Lyon (1936).
13. L. CHEVILLARD, H. GIONO, F. MASSIANI, *C.R. Soc. Biol., Paris* **148**, 877 (1954).
14. M. NIKERSON, J. HENRY et G. NOMAGUCHI, *J. Pharmacol.* **107**, 300 (1953).
15. H. HERMANN, *Actualités Pharmacologiques* série 8, pp. 87–106. Masson Edit. (1955).
16. J. AXELROD, *Science* **126**, 400 (1957).
17. J. AXELROD, *Adrenergic Mechanisms* Vol. 1, pp. 28–39. Ciba Foundation. J. & A. Churchill, London (1960).
18. J. KLEPPING, R. MICHEL, S. BRIET, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *C.R. Soc. Biol., Paris* **140**, 2296 (1961).
19. B. BELLEAU, *Adrenergic Mechanisms* Vol. 1, pp. 223–245. Ciba Foundation. J. & A. Churchill, London (1960).