

SYNTHESES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DE CERTAINS DERIVES THYROXINIENS ET ADRENERGIQUES—III ETUDE EXPERIMENTALE DE CERTAINS EFFETS ENDOCRINIENS ET GENERAUX DES MONIODO-3- ET DIIDO-3:5 SYNEPHRINES ET DES DIIDO-3:5- ET TRIIDO-3:5:3'-THYROADRENALINES

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

Laboratoires de Chimie Pharmaceutique et de Physiologie, l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Dijon, France

(Received 18 December 1962; accepted 4 February 1963)

Abstract—Some biological effects, both systemic and at the level of adrenals and thyroid, of iodosynephrines and iodothyroadrenalines are studied.

Iodosynephrines, like synephrine itself but contrary to adrenaline, have no action on L-ascorbic acid and cholesterol level in the adrenals. They do not significantly alter the basal metabolism of normal or thyroidectomized rats. The hyperglycemic activity of diiodo-3:5 synephrine is much less than that of adrenaline, a fact which may explain why iodosynephrines have no action at all on the cardiac rhythm or respiratory exchanges.

Iodothyroadrenalines, having no marked adrenergic activity, show a number of thyromimetic properties: they depress the ^{131}I thyroidal uptake, counteract to a certain extent the experimental goitre induced by synthetic anti-thyroid agents and display a metamorphogenic activity. They have however no detectable effect on respiratory exchanges or cardiac rhythm.

Some conclusions are drawn with respect to the relations between activity and structure within the series of sympathomimetic and thyromimetic agents.

LA MONIODO-3-SYNÉPHRINE (MIS) et la diiodo-3:5-synéphrine (DIS) sont des analogues structuraux des iodotyrosines, acides aminés iodés précurseurs des hormones thyroïdiennes alors que la diiodo-3:5-thyroadrénaline (TAd_2) et la triiodo-3:5:3'-thyroadrénaline (TAd_3) participent chimiquement des iodothyronines et de l'adrénaline.¹ Les propriétés de type adrénergique que manifestent ces substances au niveau des fibres lisses et du cœur ont déjà été présentées.² Le travail actuel concerne d'une part leurs effets endocriniens tant sur la surrénale que sur la thyroïde et d'autre part leurs effets généraux.

A. EFFETS SURRENALIENS

Administrée par la voie parentérale, l'adrénaline comme d'ailleurs un assez grand nombre de substances³ détermine une diminution du taux de l'acide L-ascorbique et du cholestérol surrénaliens.⁴ Le mécanisme de ce phénomène a donné lieu à controverse. Notre but a consisté à rechercher si cette activité de l'hormone se retrouve avec d'autres sympathomimétiques tels que la synéphrine et les iodosynéphrines dont les effets constricteurs au niveau des résistances périphériques se sont révélés particulièrement importants.

Protocole expérimental.—Nos essais ont été réalisés sur cinq séries de 5 à 10 rats mâles, de race Wistar, pesant en moyenne 125 g et mis à jeûn 18 heures avant chaque expérience. Les substances sont injectées par la voie sous-cutanée (quatre injections espacées d'une heure) en mettant en oeuvre des quantités déterminées en fonction de leur degré d'activité pressive soit au total: 1.10^{-7} mole pour l'adrénaline, 15.10^{-6} mole pour la synéphrine, 10^{-5} mole pour le MIS et 5.10^{-6} mole pour le DIS. Une cinquième série, à titre de témoin, reçoit des volumes identiques d'une solution de chlorure de sodium isotonique. Le sacrifice des animaux, effectué uniformément 2 heures après la dernière injection est réalisé par concussion et section cardiaque immédiate. Les glandes surrénales sont alors prélevées, séparées du tissu adipeux, pesées et traitées en vue des dosages pratiqués selon la méthode de Delsal⁵ pour ce qui concerne le cholestérol et de Roe et Kuether⁶ pour l'acide L-ascorbique.

Résultats. Ils sont réunis sur la figure 1 dont l'examen confirme que l'adrénaline entraîne chez l'animal normal une baisse importante de l'acide L-ascorbique (42%) et du cholestérol surrénalien (28%). Par contre la synéphrine et ses dérivés iodés se

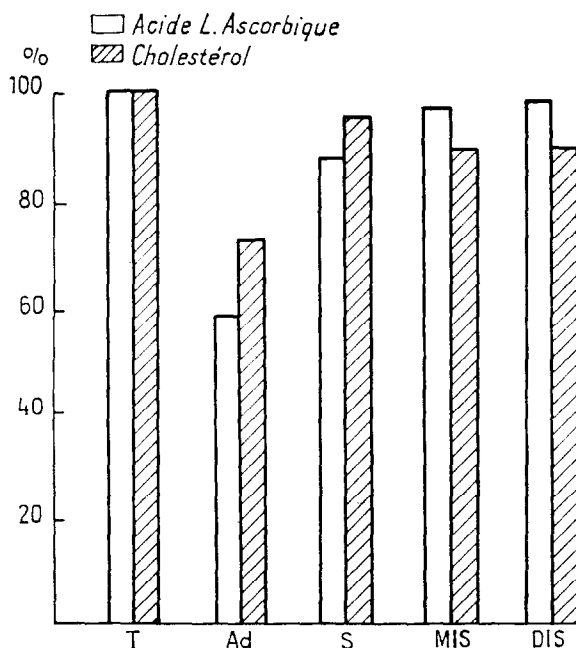


FIG. 1. Effets comparés de l'administration d'Adrénaline (Ad) Synéphrine (S) monoiodosynéphrine (MIS) et diiodosynéphrine (DIS) chez le Rat normal sur l'ascorbie (en blanc) et le cholestérol surrénaliens (en hachures). Ces deux dernières substances sont indiquées en pourcentage par rapport au témoin (T).

caractérisent par un effet sensiblement nul alors que ces trois substances ont été administrées à des doses déterminant des effets tensionnels globaux identiques à ceux qui résultent de l'adrénaline au taux où elle a été utilisée pour le témoin.

On assiste ainsi à une dissociation des effets vasculaires et surrénaliens en ce qui concerne la synéphrine et ses dérivés iodés qui ne paraissent pas manifester d'influences soit directe sur la surrénale soit indirecte après relai antéhypophyso-surrénalien. Par

conséquent, les baisses du cholestérol et de l'acide L-ascorbique surrénaliens, quels que soient les mécanismes qui sont à leur origine, ne semblent pas forcément liées aux propriétés vasoconstrictrices de l'adrénaline mais doivent résulter d'activités autres que celles spécifiquement sympathomimétiques.

Il résulte de ce qui précède que les iodossynéphrines, et en particulier le DIS, ont un comportement différent de l'adrénaline non seulement sur la rate et le rein mais encore sur les surrénales. La question se pose dès lors de savoir si ces différences sont en rapport avec une fixation préférentielle de chacune des substances au niveau de ces organes. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu comparer la distribution tissulaire du DIS à celles de l'adrénaline et de son métabolite principal, la métanéphrine.⁷ Dans ce but nous avons effectué la synthèse du DIS marqué à ¹³¹I en utilisant la méthode précédemment décrite¹ mais adaptée à de petites quantités puis nous avons étudié sa répartition tissulaire chez le Rat normal.

Répartition tissulaire du DIS marqué à ¹³¹I

La diiodo-3:5-synéphrine marquée en -3:5 est administrée par la voie intrapéritonéale à la dose de 1 mg représentant une radioactivité de 1,83 μ C à des rats Wistar mâles pesant de 150 à 180 g. Les animaux sont sacrifiés à des temps courts (de 30 secondes à 3 minutes) afin de relier les effets observés et qui sont pratiquement instantanés à la teneur des récepteurs en produit marqué. Les viscères et le sang sont prélevés très rapidement et la radioactivité est mesurée au moyen d'un scintillateur γ à cristal creux. Pour les organes de petite taille, la mesure est conduite, après pesée, dans leur totalité tandis que pour les autres organes, on opère sur une partie aliquote homogène de l'ordre de 1 g. Parallèlement la radioactivité du sérum a été déterminée et les résultats sont exprimés par le rapport radioactivité de l'organe/radioactivité du sérum ce qui permet d'évaluer la captation tissulaire du produit. Enfin dans chaque cas nous comparerons les valeurs obtenues à celles des espaces extra-cellulaires de l'organe considéré et telles qu'elles ont été indiquées par Courrier⁸ et Jouan⁹ grâce à l'emploi du radiosodium. Le tableau 1 rassemble les déterminations ainsi obtenues et appelle un certain nombre de remarques.

TABLEAU 1. DISTRIBUTION TISSULAIRE DU DIS MARQUE PAR ¹³¹I EN FONCTION DU TEMPS SEPARANT L'INJECTION (1 MG/RAT) ET LE SACRIFICE DE L'ANIMAL

Organe	Radioactivité de l'organe/radioactivité du sérum				Espaces extra-cellulaires
	30 sec	1 min	1 min 30 sec	3 min	
Foie	0,65	0,66	0,58	1,08	0,22
Rein	0,65	0,79	0,83	1,8	0,43
Coeur	0,82	1,05	1,43	0,65	0,40
Rate	0,04	0,05	0,04	0,24	0,35
Surrénale	2,05	3,17	3,86	1,4	0,29

Au niveau du coeur, la fixation du DIS est relativement modérée mais néanmoins très inférieure à ce qui a été signalé pour l'adrénaline et la métanéphrine. En effet les résultats obtenus par Axelrod⁷ et exprimés par le rapport que nous avons adopté donne pour l'adrénaline une valeur moyenne de 4 et pour la métanéphrine une valeur

moyenne de 8, les animaux étant sacrifiés 2 minutes après une administration unique endoveineuse des deux substances marquées à ^3H .

Au niveau de la rate, contrairement à ce qui se produit pour l'adrénaline et la métanéphrine, la fixation du DIS est très faible; à la troisième minute elle est encore inférieure à celle de l'espace sodium. Ceci pourrait nous faire peut-être comprendre l'irrégularité des réponses de cet organe au DIS.

Au niveau du rein, la retenue est significative et dès la troisième minute elle devient vraiment importante. Peut-être peut-on trouver là une explication à l'activité remarquable du DIS à ce niveau. Il faut pourtant signaler que l'adrénaline dont l'effet vasoconstricteur sur le rein reste discret et fugace, se fixe pourtant sur cet organe sensiblement de la même façon (à la deuxième minute la rapport est de 1,2) tandis que la métanéphrine, tout en étant moins efficace que le DIS, se fixe néanmoins plus intensément sur le rein (à la deuxième minute le rapport est de 6,9).

En ce qui concerne les surrénales la captation est élevée et très précoce mais fléchit nettement à partir de la troisième minute. Ceci nous imposait de nous assurer que le DIS n'agit pas en adrénalinosécréteur dans ses activités adrénergiques. C'est la raison pour laquelle nous avons étudié les effets du DIS sur des animaux surrénalectomisés ou à surrénales circulatoirement exclues. Nous avons pu constater que, dans ces conditions, les réponses vasoconstrictrices sont intégralement maintenues. Ces résultats donnent-ils à penser que la concentration d'une substance sur un organe ne permet pas d'affirmer qu'elle sera forcément active à ce niveau?

Dès lors la fixation importante de l'adrénaline au niveau de la surrénale perd peut-être de sa signification et la baisse de l'ascorbic et du cholestérol surrénaux provoquée par cette hormone peut être due à un effet indirect, par exemple, sur l'axe antéhypophyse-surrénale.

B. EFFETS THYROIDIENS

Les activités biologiques étudiées jusqu'ici se rapportent toutes au domaine adrénergique. Il y a lieu d'envisager maintenant les aspects thyromimétiques et, dans ce but, nous nous sommes adressés à trois des tests les plus couramment utilisés.

(a) *Effets des iodosynéphrines, de TAd_2 et de TAd_3 sur la captation thyroïdienne de ^{131}I*

Nous avons recherché si les iodosynéphrines et les iodothyroadrénalines se comporteraient d'une façon analogue à celle des hormones thyroïdiennes ou de ses précurseurs iodés.

Protocole expérimental.—Nos expériences ont été entreprises sur des rats Wistar mâles, d'un poids de 200 g et deux essais distincts ont été effectués. Dans le premier, nous avons étudié l'influence des diverses substances après une injection unique tandis que, dans le second, le traitement a été poursuivi pendant 24 heures.

1. *Captation thyroïdienne après une injection unique.*—Les animaux sont répartis en six lots de quatre. Le premier reçoit une injection parentérale de NaCl à 9‰ et sert de témoin. Les animaux des autres séries sont traités sous un volume de 1 ml par MIS (10^{-5} mole/100 g), DIS ($6,6 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g), TAd_2 (10^{-5} mole/100 g), TAd_3 (10^{-5} mole/100 g) et DIT (10^{-5} mole/100 g). Une heure après le traitement chaque animal reçoit une dose traceuse d' ^{131}I Na représentant une radioactivité de

2 μC sous un volume de 1,5 ml. Cinq heures après cette dernière injection, les animaux sont sacrifiés. Les thyroïdes sont prélevées, aussitôt disséquées, pesées puis leur radioactivité est mesurée au scintillateur γ à cristal creux.

2. *Captation thyroïdienne après un traitement poursuivi sur 24 heures.*—Les animaux reçoivent les mêmes substances et aux mêmes doses totales mais leur administration a comporté trois injections réparties sur 24 heures. Une heure après la première injection, une dose traceuse d' $^{131}\text{I}\text{Na}$ (1,2 μC) est administrée à chaque animal par la voie intrapéritonéale. Enfin 6 heures après la dernière injection les animaux sont sacrifiés et les taux de fixation sont déterminés comme plus haut. Dans ce second essai, nous avons utilisé la DL-diiodo-3:5-thyronine comme témoin de substance qui possède la structure des hormones thyroïdiennes mais qui est dépourvue de la plupart de leurs activités biologiques les plus caractéristiques.

Résultats.—Ils sont rassemblés dans la figure 2 dont la partie A correspond au premier essai tandis que la partie B a trait au second. L'examen de ces graphiques montre que les iodosynéphrines n'influencent pas d'une façon significative le taux de captation de ^{131}I dans les deux conditions expérimentales. Ceci nous permet de conclure que ces substances ne semblent pas manifester d'action sur la glande thyroïde ou sur la sécrétion de TSH. Par ailleurs, elles ne doivent subir qu'une désiodation minimale dans l'organisme en 30 heures. Par contre TAd_2 et TAd_3 déterminent une diminution significative surtout après un traitement étalé sur 24 heures (respectivement 83 % et 57 %). Cet effet pourrait provenir d'un freinage de la sécrétion de TSH. Les iodothyroadrénalines posséderaient donc, mais à un degré moindre, certaines des propriétés des hormones thyroïdiennes.

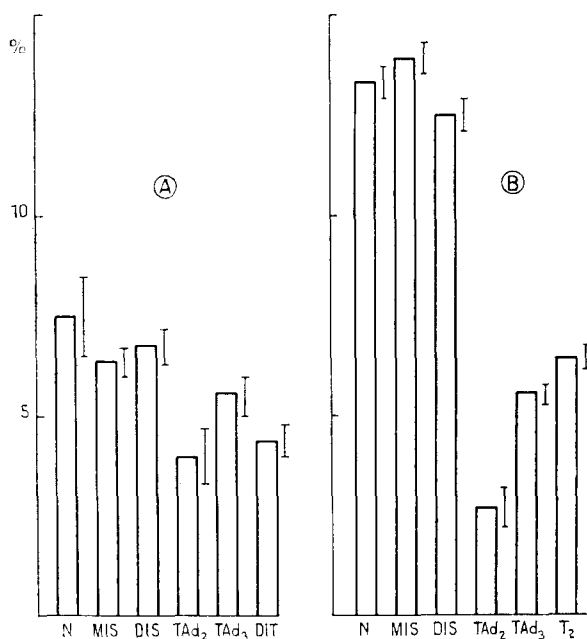


FIG. 2. Influences comparées des différentes substances sur le taux de fixation thyroïdienne de ^{131}I après une injection unique (A) et 3 injections réparties sur 24 heures (B). Les résultats sont exprimés en pourcentage moyen.

(b) *Effets antioitrogènes*

Dans un second temps nous avons cherché à savoir si les iodothyroadrénalines étaient capables de s'opposer au goître expérimental provoqué par le traitement prolongé au moyen d'un antithyroïdien.

Protocole expérimental.—Nous nous sommes inspirés de la technique proposée par Gross et Pitt-Rivers^{10, 11}: Des rats mâles Wistar pesant moyenne 140 g sont répartis en 5 lots de 6 animaux maintenus dans des cages individuelles pendant toute la durée de l'expérience. Le premier lot sert de contrôle et ne reçoit aucun traitement. L'eau de boisson des 4 autres lots est additionnée de thiouracile dans la proportion de 1‰ et de saccharose (4‰). Les 3 derniers lots sont traités chaque jour respectivement par: TAd₂ (1.10^{-3} mole/100 g), TAd₃ (1.10^{-3} mole/100 g) et DL-thyroxine (T₄) (1.10^{-6} mole/100 g). Après 10 jours de traitement les animaux sont sacrifiés, leur thyroïde est rapidement prélevée puis pesée et les poids moyens des glandes sont rapportés au poids corporel de chaque animal.

Résultats.—Le tableau 2 rassemble les valeurs ainsi obtenues. L'examen de ces données montre que pour des doses molaiement 1000 fois supérieures à celles de la thyroxine, TAd₂ est pratiquement dépourvue d'activité antioitrogène tandis que TAd₃ possède une activité faible mais qui paraît significative. Ainsi semble-t-il se confirmer l'importance de la substitution iodée en $\text{---}3'$ pour l'apparition des propriétés antioitrogènes. Cependant, le remplacement de la chaîne alanine des iodothyronines par un reste N-méthyléthanamine diminue considérablement cette activité biologique.

TABLEAU 2. EFFETS ANTIOITROGENES COMPARES DE TAd₂ (1.10^{-3} MOLE/100 G) TAd₃ (1.10^{-3} MOLE/100 G) ET DE T₄ (1.10^{-6} MOLE/100 G) CHEZ LE RAT MALE APRES 10 JOURS DE TRAITEMENT

Lots	Boisson	Traitement	Poids moyen des animaux (g)	Poids moyen des thyroïdes (mg)	Poids moyen des thyroïdes (mg/100 g)
1	Eau pure	0	116	11,9	10,25
2	Thiouracile	0	101	25,5	25
3	Thiouracile	TAd ₂	118	26,5	22,2
4	Thiouracile	TAd ₃	105	20,4	19,3
5	Thiouracile	T ₄	107	9,15	8,5

(c) *Effets métamorphogènes*

Enfin nous avons recherché si les iodothyroadrénalines modifiaient la métamorphose des larves de Batraciens.

Protocole expérimental.—Nous avons suivi la technique proposée par Shellabarger et Goodwin¹² et utilisé les têtards de *Rana esculenta*. Les essais commencent lorsque les larves atteignent 28 à 32 mm. Elles sont réparties par séries de 8 dans des flacons renfermant 250 ml de solutions aqueuses de concentration variable en chaque substance comprise entre 5 et 40 μg . Deux témoins sont utilisés, l'un ne contenant que de l'eau pure et le second de la DL-thyroxine comme référence. La mensuration des larves est pratiquée tous les 2 jours.

Résultats.—Ils sont exprimés sous forme graphique en portant en ordonnées logarithmiques la diminution moyenne de la longueur des têtards (mm) tandis qu'en

abscisses linéaires sont indiquées les concentrations des solutions ($\mu\text{g}/250\text{ ml}$). On construit ainsi pour chaque corps une droite dont la pente est proportionnelle à l'intensité de l'activité thyromimétique.¹³ La figure 3 traduit les résultats obtenus au quatrième jour. Dans ces conditions TAd_2 apparaît deux fois moins active que DL-T_4 et TAd_3 trois fois moins.

Ces résultats semblent en contradiction avec les conclusions qui ont pu être tirées de l'étude des activités métamorphogènes des nombreux analogues thyroïdiens aujourd'hui connus. En effet le nombre des substitutions iodées et la place qu'elles occupent sur le squelette *p*-hydroxyphénoxyphénylique joue à ce sujet un grand rôle et le dérivé triiodé en 3:5:3' devrait se montrer le plus actif.¹³ Toutefois nos essais ne

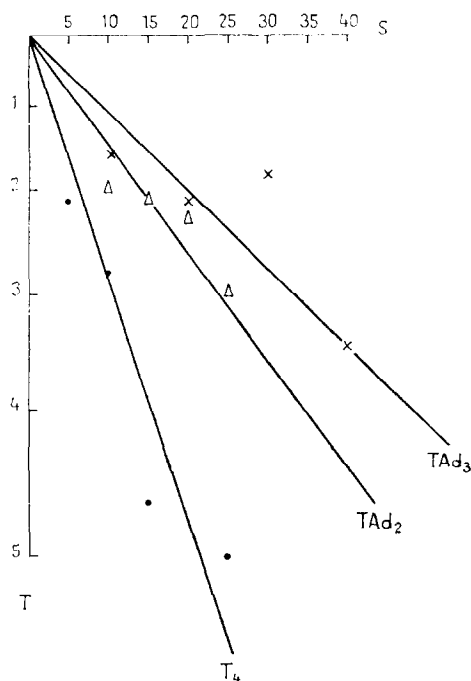


FIG. 3. Diminution de la longueur des têtards de *Rana esculenta* (en ordonnées logarithmiques et en mm:T) maintenus pendant 4 jours dans des solutions des différentes substances (en abscisses linéaires et en $\mu\text{g}/250\text{ ml:S}$).

sont pas pleinement concluants car dans les conditions où nous avons opéré TAd_3 n'a pu être maintenue totalement en solution au contraire de TAd_2 et de DL-T_4 . Néanmoins, il convient de rapprocher nos résultats de ceux obtenus avec la triiodo-3:5:3'-thyronamine qui s'est révélée 36 fois plus active que la thyroxine sur l'accélération de la métamorphose des larves de Batraciens,¹⁴ alors que les autres analogues thyroïdiens ne présentant qu'une fonction amine sur leur chaîne latérale sont en général peu ou pas efficaces. Ainsi la méthylation à l'azote et la β -hydroxylation paraissent diminuer dans de fortes proportions l'activité métamorphogène de la triiodo-3:5:3'-thyronamine.

C. EFFETS GENERAUX

Nous avons rassemblé sous ce terme un certain nombre d'activités sympathomimétiques ou thyromimétiques ayant pour point commun de s'exercer sur tout l'organisme et non plus sur un organe ou un tissu particulier. Nous présenterons successivement les effets des différentes substances sur la consommation d'oxygène puis l'influence que manifestent la synéphrine et le DIS sur la glycémie.

(a) *Effets calorigéniques*

Leur étude revêt ici une importance particulière puisque l'adrénaline et les hormones thyroïdiennes exercent toutes deux une activité intense et caractéristique sur les échanges respiratoires.

Choix des animaux et du matériel.—Nos expériences ont été conduites sur des rats mâles, de race Wistar, d'un poids moyen de 150 à 180 g, normaux ou thyroïdectomisés. Les rats normaux sont placés plusieurs semaines avant l'expérimentation à une température de $+26^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ et chaque série de mesures portera sur 6 animaux mis à jeûn 18 heures avant chaque essai. Les rats thyroïdectomisés selon D'Amour et Blood¹⁵ depuis au moins un mois sont examinés dans les mêmes conditions expérimentales. Les consommations d'oxygène sont réalisées dans un appareil à circuit fermé^{16, 17}. Les animaux étant équilibrés nous effectuons 3 mesures de 4 à 5 minutes à une demi-heure d'intervalle de façon à s'assurer que leur consommation d'oxygène est constante. Les différents produits sont alors injectés par la voie intrapéritonéale, les mesures sont effectuées toutes les demi-heures pendant 2 heures puis à la quatrième heure lorsqu'on voudra juger d'un effet calorigénique du type sympathomimétique ou tous les jours pendant 9 jours lorsqu'on voudra étudier un effet du type thyromimétique. Dans le premier cas nous avons pris l'adrénaline comme témoin; dans le second, la DL-thyroxine.

Protocoles expérimentaux et résultats.—Nous avons mis en oeuvre différents types d'expériences et nous décrirons successivement ceux qui ont trait à la synéphrine et à ses dérivés iodés puis ceux qui concernent les iodothyroadrénalines.

1. *Effets calorigéniques de la synéphrine et de ses dérivés iodés*

(i) *Comparaison avec l'adrénaline.*—Les mesures ont été effectuées sur le Rat normal et sur le Rat thyroïdectomisé après injections intramusculaires des différentes substances et aux doses suivantes: adrénaline = 4.10^{-7} mole/100 g; synéphrine = $1,5.10^{-5}$ mole/100 g; MIS = 10^{-5} mole/100 g; DIS = 5.10^{-6} mole/100 g. Ces quantités ont été choisies en tenant compte de l'effet comparatif de ces quatre substances sur la tension artérielle du Rat.

Les courbes reproduites sur la figure 4, N et Th indiquent l'évolution moyenne de la consommation d'oxygène exprimée en ml $\text{O}_2/\text{mn}/100$ g poids corporel en fonction du temps en heure pour chacun de ces deux groupes d'animaux. L'examen de ces courbes confirme que l'adrénaline provoque une augmentation rapide de la consommation d'oxygène chez le Rat normal tandis qu'aucun phénomène n'est plus observable chez le Rat thyroïdectomisé. La synéphrine se comporte de la même façon chez le Rat normal tandis qu'elle est pratiquement inactive chez le Rat thyroïdectomisé. Enfin les iodosynéphrines témoignent d'une activité tout à fait différente. Chez le Rat normal le MIS ne fait preuve d'aucun effet significatif. Il en est de même pour le

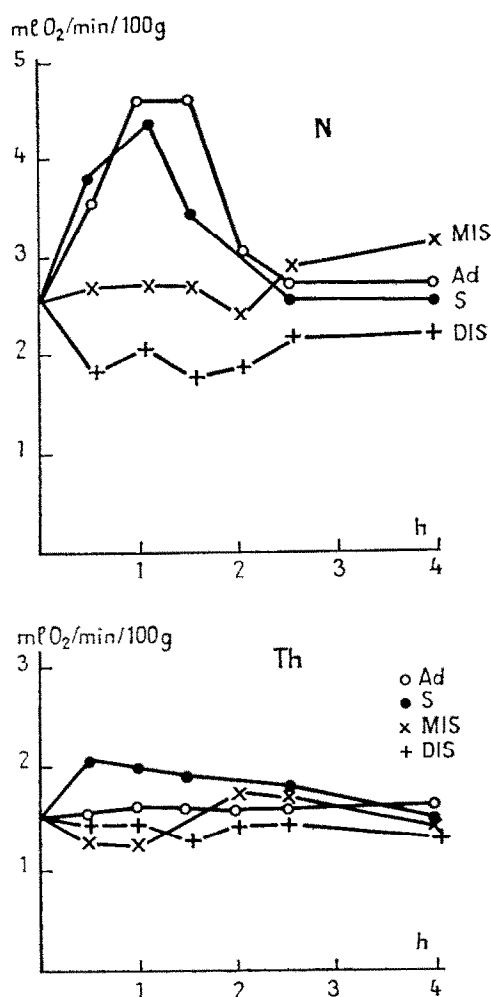


FIG. 4. Variations de la consommation d'oxygène (ml O₂/mn/100 g). en ordonnées en fonction du temps (heures) en abscisses du Rat normal (N) et du Rat thyroïdectomisé (Th) traité par l'adrénaline (Ad) la synéphrine (S), la monoiodosynéphrine (MIS) et la diiodosynéphrine (DIS).

DIS à doses faibles tandis qu'on peut parfois observer une légère diminution de la consommation d'oxygène lorsque les doses sont plus élevées. Enfin chez le Rat thyroïdectomisé le MIS comme le DIS restent sans effet sur les échanges respiratoires.

(ii) *Variations de la consommation d'oxygène chez le Rat normal en fonction des doses de DIS injectées.*—La question se pose de savoir si l'effet de cette substance ne résulterait pas de son activité vasoconstrictrice puissante et prolongée entraînant une diminution importante de l'irrigation sanguine et, par conséquent, un état général d'anoxie. Aussi avons-nous entrepris des recherches en utilisant des doses moindres de ce composé réduites jusqu'au 1/10 de celles qui avaient été mises en oeuvre auparavant. Le tableau 3 rend compte des résultats obtenus. L'examen de ces chiffres montre que la diminution des doses de DIS s'accompagne certes de la disparition de

la déplétion des échanges respiratoires mais, même pour des doses 10 fois inférieures, il est impossible de mettre en évidence une augmentation de la consommation d'oxygène alors qu'à de telles concentrations les effets vasculaires de cette substance sont très diminués.

TABLEAU 3. VARIATIONS DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE (ML O₂/MN/100 G) EN FONCTION DES DOSES DE DIS INJECTÉES ($1 \cdot 10^{-6}$ MOLE/100 G) CHEZ LE RAT NORMAL

Doses ($1 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g)	Temps (heures)						
	0	$\frac{1}{2}$	1	1,5	2	2,5	4
6,6	2,5	1,8	1	1,8	1,8	2,1	1,8
3,3	1,9	2,1	2	2	2	1,85	2
2	2,15	2,26	2,10	2	2,05	2,05	1,9
1,32	2	2	2,3	2,37	1,9	2,2	2
0,66	1,7	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6

(iii) *Modifications de la consommation d'oxygène chez le Rat normal recevant en même temps de l'adrénaline et du DIS à doses croissantes.* — Les effets de chacune de ces substances sont très différents. Nous avons étudié quel est leur comportement quand elles sont administrées en même temps au même animal. Dans ce but 5 séries de 6 animaux ont reçu chacune $4 \cdot 10^{-7}$ mole/100 g d'adrénaline. Une de ces séries étant conservée comme témoin, les 4 autres sont traitées simultanément par des doses croissantes de DIS (1,32; 2,64; 4,4; $6,6 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g). Les consommations d'oxygène mesurées dans ces conditions sont rassemblées dans le tableau 4. Les valeurs rapportées montrent que le DIS tend à s'opposer à l'effet calorigénique de l'adrénaline chez l'animal normal. Ce phénomène suit l'augmentation des doses du dérivé diiodé et à la condition que celles-ci soient suffisantes, l'inhibition de la consommation d'oxygène provoquée par l'adrénaline est complète.

TABLEAU 4. VARIATIONS DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE (ML O₂/MIN/100 G) CHEZ LE RAT NORMAL RECEVANT SIMULTANÉMENT L'ADRÉNALINE ($4 \cdot 10^{-7}$ MOLE/100 G) ET LE DIS À DOSES CROISSANTES (1,32 2,64 4,4 $6,6 \cdot 10^{-6}$ MOLE/100 G)

Traitement (mole/100 g)	Temps (heures)						
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	4
Ad. $4 \cdot 10^{-7}$ mole	2,7	3,5	4,5	4,7	3	2,7	2,7
Ad. $4 \cdot 10^{-7}$ + DIS 1,32 $\cdot 10^{-6}$	2,0	2,6	2,5	2,3	2,4	—	—
Ad. $4 \cdot 10^{-7}$ + DIS 2,64 $\cdot 10^{-6}$	2,3	2,7	2,5	2,1	2,4	2,1	2,2
Ad. $4 \cdot 10^{-7}$ + DIS 4,4 $\cdot 10^{-6}$	2,3	1,6	2,2	2,3	2,4	2,1	1,8
Ad. $4 \cdot 10^{-7}$ + DIS 6,6 $\cdot 10^{-6}$	2,2	2,2	2,3	2,1	2,2	2,1	—

(iv) *Modifications de la consommation d'oxygène chez le Rat normal recevant à des temps différents l'adrénaline et le DIS.* — L'expérience précédente ayant semblé montrer que le DIS s'oppose aux effets calorigéniques de l'adrénaline, nous avons poursuivi notre étude en séparant dans le temps l'administration de ces deux substances sur le même animal. Dans une première série d'animaux nous avons injecté le DIS à la dose habituelle ($6,6 \cdot 10^{-6}$ mole/100 g) après l'administration d'adrénaline

(4.10^{-7} mole/100 g) au moment où l'effet calorigénique de cette dernière commence à se faire sentir (au bout d'une demi-heure). Puis, sur une seconde série d'animaux, nous avons inversé l'ordre des injections: l'adrénaline (4.10^{-7} mole/100 g) a été administrée après le DIS ($6.6.10^{-6}$ mole/100 g) au moment où la diminution des échanges respiratoires commence à se faire sentir. Les figures 5(a) et (b) indiquent, à la fois, les temps respectifs où les injections sont pratiquées et les résultats obtenus.

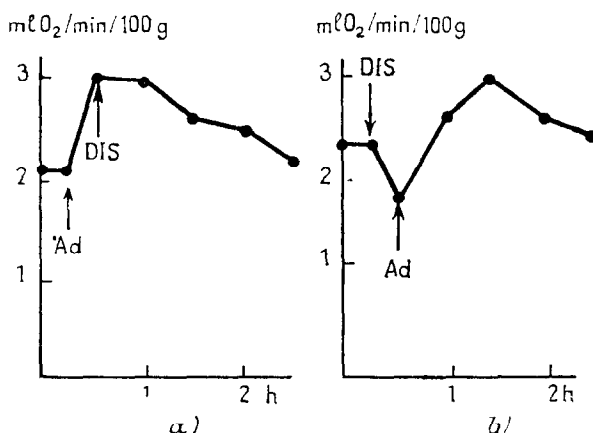


FIG. 5. Variations de la consommation d'oxygène (ml O₂/min/100 g) chez le Rat normal en fonction du temps (heures en abscisses) et de l'administration à des temps différents d'adrénaline (4.10^{-7} mole/100 g) et de DIS ($6.6.10^{-6}$ mole/100 g).

L'examen de ces graphiques montre que, dans les deux cas, la seconde substance injectée n'agit plus comme si elle avait été seule et influe sur le comportement de l'autre. En effet, le DIS administré après l'adrénaline empêche rapidement l'augmentation de la consommation d'oxygène provoquée par l'adrénaline. De même, l'hormone médullo-surrénalienne administrée après le DIS détermine aussitôt une augmentation des échanges respiratoires mais elle est moins importante et encore plus fugace que si l'adrénaline avait été injectée seule.

Discussion.—Les différents faits expérimentaux qui viennent d'être décrits nous amènent à penser à un effet compétitif entre l'adrénaline et le DIS. En effet, par suite de son analogie structurale avec les iodothyronines il n'est pas impossible que la diiodosynéphrine vienne prendre la place des hormones thyroïdiennes au niveau des récepteurs. Ces dernières seraient alors empêchées d'agir si l'on admet que le déclenchement des mécanismes conditionnant l'élévation de la consommation d'oxygène provient d'un effet direct au niveau subcellulaire. Dans cette hypothèse, on comprend pourquoi le DIS s'oppose aux effets de l'adrénaline sur les échanges respiratoires puisque le dérivé diodé venant prendre la place des iodothyronines nous ramènera au cas de l'animal thyroïdoprive et empêchera l'hormone de manifester ses effets calorigéniques normaux. Quant à la diminution de la consommation d'oxygène que l'on peut observer lorsque les doses de DIS sont importantes il y a peut-être lieu de la rapporter à l'état général des animaux qui se comportent comme s'ils étaient anesthésiés.

2. Effets calorigéniques des iodothyroadrénalines

Ces substances dont la structure rappelle à la fois l'adrénaline et les hormones thyroïdiennes sont susceptibles à priori, de manifester vis-à-vis de la consommation d'oxygène des effets du type sympathomimétique et du type thyromimétique. Aussi avons-nous réalisé deux sortes d'expériences, l'une de courte durée (4 heures) et effectuée sur des Rats normaux et l'autre de longue durée (14 jours) conduite sur des Rats thyroïdectomisés.

Les tableaux 5 et 6 rassemblent les résultats numériques obtenus dans les deux cas. Ils montrent que les iodothyroadrénalines ne font preuve d'aucune activité sur les échanges respiratoires aussi bien du type sympathomimétique que du type thyromimétique.

TABLEAU 5. VARIATIONS DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE (ML O₂/MIN/100 G) CHEZ LE RAT NORMAL TRAITÉ PAR L'ADRENALINE ET LES IODOTHYROADRENALINES

Traitement (mole/100 g)	Temps (heures)							
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3,5	4
Ad 4.10 ⁻⁷	2,7	3,5	4,5	4,7	3	2,7	2,7	2,7
TAd ₂ 4.10 ⁻⁶	1,7	1,7	1,95	1,7	1,65	1,7	1,55	1,5
TAd ₃ 2.10 ⁻⁶	1,8	2	1,65	1,55	1,95	1,9	1,75	1,75
TAd ₃ 5.10 ⁻⁶	1,8	1,6	1,45	1,45	1,3	1,45	1,65	1,65

TABLEAU 6. VARIATIONS DE LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE (ML O₂/MIN/100 G) CHEZ LE RAT THYROÏDECTOMISÉ APRES TRAITEMENT PROLONGÉ PAR LES IODOTHYROADRENALINES (TAd₂ À LA DOSE DE 2.10⁻⁶ MOLE/100 G PENDANT 14 JOURS—TAd₃ À LA DOSE DE 1,5.10⁻⁶ MOLE/100 G PENDANT LES 6 PREMIERS JOURS PUIS 3.10⁻⁶ MOLE/100 G À PARTIR DU 7^e).

Traitement	Temps (jours)							
	0	1	4	6	7	9	12	14
0	1,41	1,40	1,47	—	1,45	1,56	1,50	—
TAd ₂	1,52	1,46	1,46	1,70	—	1,70	—	1,69
TAd ₃	1,47	1,40	1,50	1,40	1,45	1,55	1,40	1,50

(b) Effets de la Synéphrine et du DIS sur la Glycémie

Les effets hyperglycémisants de l'adrénaline¹⁸⁻²⁰ sont en rapport avec un accroissement de la glycogénolyse hépatique et Sutherland a pu montrer²¹ que ce phénomène est lié à une augmentation du taux de l'adénylate cyclique (3':5'-AMP) dans de nombreux tissus et en particulier dans le foie. Aussi, convenait-il de rechercher si la synéphrine et le DIS exercent l'une et l'autre, sur la glycémie, une influence analogue à celle de l'adrénaline.

Protocole expérimental.—Nos essais ont été conduits sur le Lapin et sur le Chien. Les animaux, anesthésiés au penthiobarbital sodique (200 mg/kg) ou au chloralose (80 mg/kg), sont trachéotomisés puis canulés dans la carotide gauche pour permettre

les prélèvements sanguins. Il a été pratiqué en outre sur un animal une surrénalectomie bilatérale pour éliminer une éventuelle action adrénalinosécrétrice de la substance à l'étude.

La synéphrine, solubilisée sous forme de chlorhydrate, a été injectée au Lapin en perfusions endoveineuses continues à la dose de 1.10^{-6} mole (base)/kg/mn pendant 15 minutes; chez le Chien elle a été administrée en injection endoveineuse unique à la dose de 6.10^{-6} mole/kg et en perfusion endoveineuse continue à la dose de 1.10^{-6} mole/kg/mn pendant 5 minutes. Le DIS, solubilisé à l'état de phénate de sodium, a été utilisé chez les mêmes animaux, à des doses et selon des modes opératoires identiques.

Résultats. (i) *Synéphrine*.—Le tableau 7 rassemble les données numériques obtenues et montre que ce sympathomimétique se comporte sensiblement comme l'adrénaline. L'augmentation de la glycémie atteint 30 % au bout de 45 minutes chez le Lapin en perfusions continues et chez le Chien en injections endoveineuses uniques; elle atteint 50 % dans les mêmes délais chez le Chien en perfusion continue.

TABLEAU 7. VARIATIONS DE LA GLYCEMIE (G/L.) CHEZ LE LAPIN ET CHEZ LE CHIEN EN FONCTION DU TEMPS APRES ADMINISTRATION DE SYNEPHRINE

Animal	Modes d'administra- tion et doses	Valeurs de la glycémie (g/l)								
		Avant			Après					
		-10 min	-5 min	+15 min	+30 min	+45 min	+60 min	+75 min	+90 min	+105 min
Lapin mâle 1,2 kg	perfusion continue 1.10^{-6} M/kg/min pen- dant 15 minutes	1,80	1,80	1,92	2,32	2,30	2,0	1,90	—	—
Chien mâle 23 kg	injection endoveineuse unique: 1.10^{-6} M/kg	0,62	0,76	0,84	0,90	0,94	0,74	0,76	0,74	0,74
Chien mâle 19 kg	perfusion continue 1.10^{-6} M/kg/min pen- dant 5 minutes	0,78	0,94	1,14	1,30	1,28	1,13	1,16	1,0	—

(ii) *DIS*.—Aucune augmentation significative de la glycémie n'a pu être obtenue chez le Lapin et chez le Chien en injections endoveineuses uniques alors même que les doses administrées étaient identiques ou supérieures à celles qui permettaient d'obtenir un effet hypertenseur. Par contre les graphiques reproduits sur la figure 6 font état des résultats faisant suite à des perfusions endoveineuses continues. Ils montrent que les phénomènes évoluent dans le même sens que ceux intervenant après une injection endoveineuse unique d'adrénaline et que les clochers hyperglycémiques semblent en rapport avec les doses totales injectées (augmentation de 20 % pour 5.10^{-6} mole/kg et de 40 % pour $2.4.10^{-5}$ mole/kg). Enfin les valeurs obtenues chez l'animal surrénalectomisé tendent à montrer que le DIS n'agit pas par suite d'un effet adrénalino-sécréteur. Mais de toutes façons, le DIS ne manifeste qu'une très faible activité sur la glycémie du Chien: elle apparaît 1500 fois moins élevée que celle de l'adrénaline^{22, 23} alors que les effets sur la tension artérielle ne sont que 50 à 100 fois inférieurs à ceux de l'hormone médullo-surrénalienne.

Discussion.—Les résultats expérimentaux obtenus avec le DIS pourraient apporter un argument partiel en faveur des conceptions de Lundholm²¹ qui pense avoir montré qu'il existe une étroite relation entre l'action hyperglycémiant de l'adrénaline et la plupart de ses activités biologiques. Si l'on admet cette hypothèse, la très faible influence que manifeste le DIS sur la glycémie permettrait de comprendre que ce composé n'exerce qu'une action très réduite sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques et, par ailleurs, se révèle sans effet significatif sur les échanges respiratoires. Cependant la synéphrine, qui apparaît seulement deux fois moins

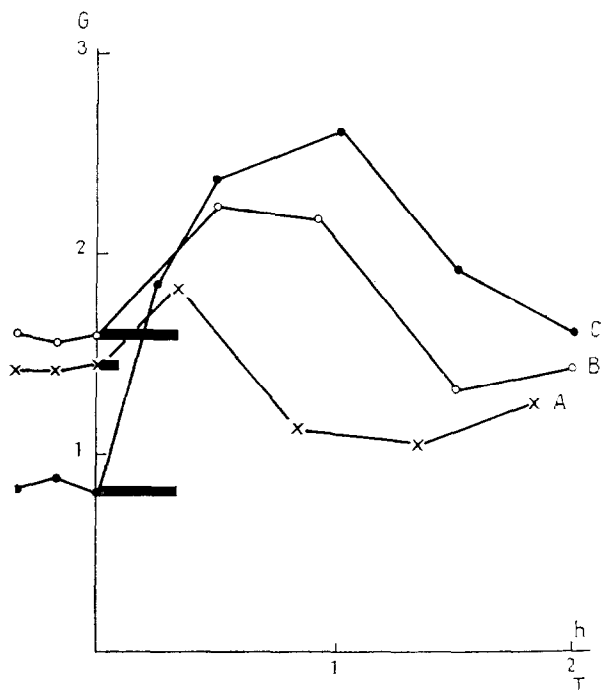


FIG. 6. Variations de la glycémie (G en g/l. et en ordonnées) en fonction du temps (T en heures et en abscisses) au cours de perfusions continues de DIS chez le chien. A: mâle, 15 kg, DIS à la dose de 1.10^{-6} mole/kg/min pendant 5 min. B: mâle, 11 kg, DIS à la dose de $1.2.10^{-6}$ mole/kg/min pendant 20 minutes; C: femelle, 9 kg, surrénalectomisée, DIS à la dose de 1.10^{-6} mole/kg/min pendant 20 minutes.

active que le DIS sur la glycémie, est tachycardisante et augmente le métabolisme de base chez le Rat d'une façon analogue à celle de l'adrénaline lorsqu'on utilise des doses provoquant un effet hypertensif comparable. Il semblerait donc que la proportionnalité entre les effets sur le métabolisme des glucides et les autres activités biologiques ne soit pas aussi nette pour la synéphrine et le DIS que pour l'adrénaline. Et ceci d'autant plus qu'il reste difficile d'expliquer que la diidosynéphrine puisse faire preuve en même temps d'une action vasoconstrictrice aussi puissante sur les vaisseaux, importante sur certains organes tel que le rein et d'un effet inhibiteur sur le tonus et la motricité de l'intestin isolé. Or ces activités biologiques, et surtout les dernières, semblent bien en rapport avec une augmentation de la glycémie et l'accumulation d'acide lactique qui lui fait suite. Il apparaît alors plus vraisemblable de concevoir

que les manifestations si diverses des sympathomimétiques puissent difficilement se rapporter à un mécanisme unique et que de nombreux facteurs ne doivent pas manquer d'intervenir en même temps dans le déterminisme des mécanismes adrénérgiques.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Plusieurs faits concernant les relations entre la structure chimique et les activités biologiques des sympathomimétiques et des thyromimétiques sont à retenir de l'ensemble de nos recherches.^{1, 2}

Iodosynéphrines

L'iodation en —3 et la diiodation en —3:5 ont pour conséquence des modifications importantes des principaux effets adrénérgiques de la synéphrine. Son halogénéation est suivie par un renforcement et une prolongation des effets sur les récepteurs de type α selon Ahlquist²⁵ au niveau des artères. Les mêmes phénomènes s'observent en ce qui concerne l'inhibition du tonus et de la motricité des fibres intestinales. Le renforcement de ces effets et la prolongation de leur durée paraissent suivre l'augmentation du nombre des atomes d'iode introduits dans la molécule. L'halogénéation de la synéphrine ne s'accompagne que d'une très faible influence sur les récepteurs de type β selon Ahlquist²⁵ ou Furchgott²⁶ au niveau des fibres artérielles. Elle annule par ailleurs l'accélération du rythme et l'amplitude des contractions cardiaques qui s'observent avec la synéphrine comme avec l'adrénaline. Mais l'iodation entraîne en outre d'autres dissociations des effets biologiques de la synéphrine. Elle diminue son activité hyperglycémiant qui est, elle-même, très inférieure à celle de l'adrénaline et supprime toute action sur les échanges respiratoires alors que la synéphrine, à doses provoquant des effets hypertenseurs identiques, provoque une augmentation de la consommation d'oxygène du même ordre que celle de l'adrénaline. Enfin, les iodosynéphrines comme d'ailleurs leur précurseur non iodé, restent sans effet sur le taux du cholestérol et de l'acide L-ascorbique surrénaux et diffèrent ainsi de l'adrénaline qui détermine une diminution importante du taux de ces substances. Cette activité, semble n'avoir qu'un rapport secondaire avec les propriétés adrénérgiques et appartiendrait en propre à l'adrénaline.

En résumé, alors que la synéphrine se comporte qualitativement comme l'hormone médullosurrénalienne dans toutes les activités adrénérgiques que nous avons étudiées, les iodosynéphrines se singularisent par leur activité très discrète sur les récepteurs de type β et l'absence d'effets cardiaques et métaboliques significatifs. Ce comportement rappelle celui de la métanéphrine et souligne, peut-être, l'importance des substitutions en —3 dans la molécule de l'adrénaline.

Iodothyroadrénalines

Ces produits sont dépourvus de toute activité sympathomimétique sur les fibres artérielles et intestinales, le rythme cardiaque et la consommation d'oxygène. Une hypothèse a été émise par Belleau pour expliquer la localisation et le mode de fixation des amines adrénérgiques sur leurs récepteurs spécifiques. Dans cette hypothèse les fonctions phénol et amine jouent un rôle essentiel. Or, dans les iodothyroadrénalines, les distances intramoléculaires entre ces deux fonctions sont augmentées d'une façon importante comparativement à l'adrénaline. Ceci expliquerait que la fixation de ces

substances sur les récepteurs α n'ait plus lieu. Aussi conçoit-on que les iodothyroadrénalines soient pratiquement dépourvues de toute activité sympathomimétique alors que leur précurseur chimique (dùodosynéphrine) dont la structure est la même que celle des catécholamines présente des effets qualitativement comparables ceux de l'adrénaline.

Par contre les iodothyroadrénalines conservent un certain nombre de propriétés du type thyromimétique: elles diminuent le taux de captation de ^{131}I par le corps thyroïde, s'opposent en partie au goître provoqué par les antithyroïdiens de synthèse et font preuve d'une activité métamorphogène non négligeable sur les larves de Batraciens anoures. Il se confirme donc que la nature de la chaîne latérale substituée en para dans le cycle A ait une répercussion plus faible sur la manifestation de ces effets thyromimétiques que le squelette parahydroxyphénoxyphénylique iodé qui apparaît, lui, irremplaçable. Par contre l'introduction d'un enchaînement N-méthyléthanolamine au lieu du reste alanyl fait disparaître les effets cardiaques et l'action sur le métabolisme de base qui caractérisent, au premier chef, les hormones thyroïdiennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. MICHEL, J. KLEPPING, H. TRON-LOISEL et R. TRUCHOT, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 717 (1963).
2. J. KLEPPING, R. MICHEL, R. TRUCHOT, H. TRON-LOISEL et S. BRIET, *Biochem. Pharmacol.* **12**, 729, (1963).
3. F. COSTE, M. BOUREL, F. DELBARRE et R. WISSENBACH *Pr. méd.* **61**, 979 (1953).
4. C. N. H. LONG et E. G. FRY, *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* **59**, 128 (1945).
5. J. L. DELSAL, *Bull. Soc. Chim. biol., Paris* **26**, 99 (1944).
6. J. ROE et R. C. KUETHER, *J. biol. Chem.* **147**, 399 (1943).
7. J. AXELROD, H. WEIL-MALHERBE et R. TOMCHICK, *J. Pharmacol* **127**, 259 (1959).
8. M. MAROIS et F. MOREL, *Arch. nat. Hist. Embryol.* **34**, 275 (1951).
9. P. JOUAN, Thèse d'Etat en Pharmacie, Marseille, p. 88 (1956).
10. J. GROSS et R. PITT-RIVERS, *Lancet* i 593 (1952).
11. R. PITT-RIVERS, *Lancet* ii 234 (1953).
12. C. J. SHELLABARGER et J. GOODWIN, *Endocrinology* **54**, 230 (1954).
13. R. TRUCHOT, Thèse d'Etat ès-Sciences, Dijon (1961).
14. K. TOMITA et H. A. LARDY, *J. Biol. Chem.* **219**, 595 (1956).
15. D'AMOUR et F. R. BLOOD, *Manual of Laboratory Work in Mamalian Physiology*, The University of Chicago Press, Chicago (Illinois).
16. B. GRAD, *Endocrinology* **50**, 94 (1952).
17. G. DELTOUR, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris (1954).
18. P. HOLTZ et H. J. SCHUMANN, *Arch. exp. Path. Pharmac.* **204**, 222 (1947).
19. C. F. CORI, *Physiol. Rev.* **11**, 143 (1931).
20. A. H. HEGNAUER et C. F. CORI, *J. biol. Chem.* **105**, 691 (1934).
21. E. W. SUTHERLAND, W. D. WOSILAIT et T. W. RALL, *Ciba Foundation Col. Endocr.* **9**, 179 (1956).
22. C. F. CORI, G. T. CORI et F. W. BUCHWALD, *J. Biol. Chem.* **86**, 375 (1930).
23. C. F. CORI, R. E. FISCHER et G. T. CORI, *Amer. J. Physiol.* **114**, 35 (1935).
24. L. LUNDHOLM et E. MOHME-LUNDHOLM, *A Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms* pp. 305-322. Churchill, London (1960).
25. R. P. AHLQUIST, *Amer. J. Physiol.* **153**, 586 (1948).
26. R. F. FURCHGOTT, *Pharmacol. Rev.* **2**, 429 (1959).