

ACTION DE L'EPHEDRINE ET DE LA COCAINE SUR LA REPOSE TENSIONNELLE ET SUR LA FIXATION CARDIOVASCULAIRE DE LA NORADRENALINE CHEZ LE RAT

JEAN BRALET, YVES COHEN et GUILLAUME VALETTE

Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie de Paris et C.E.A.

(Received 1 February 1966; accepted 9 February 1966)

Abstract—The potentiation of norepinephrine by ephedrine and cocaine has been studied on the systemic blood pressure of the rat. By determining the levels of norepinephrine- ^3H in the plasma, heart and aorta 2 min after intravenous injection, differences between controls and ephedrine or cocaine pretreated rats have been observed: The amount of norepinephrine- ^3H taken up by the heart and the aorta is reduced, and a higher proportion of metabolites is found; the disappearance of plasma norepinephrine- ^3H is delayed and an early increase of circulating norepinephrine- ^3H levels can be observed. This last phenomenon, previously reported about cocaine, may explain the supersensitivity to norepinephrine induced by ephedrine.

LA DISPARITION rapide, hors du plasma,¹ de la noradrénaline administrée à l'animal par voie intraveineuse est la conséquence de deux phénomènes: d'une part, une captation tissulaire durable, d'intensité variable selon les organes, et qui peut être considérée comme une inactivation de la molécule sans modification de structure; d'autre part, une dégradation métabolique qui transforme l'amine en dérivés inactifs. Ces deux mécanismes peuvent être perturbés par l'administration préalable de certaines substances dont la cocaïne qui élève, dans les premières minutes, le taux sanguin de la noradrénaline injectée par voie intraveineuse²⁻⁴ et c'est d'ailleurs là une explication possible de l'action potentialisatrice exercée par cet alcaloïde à l'égard de la noradrénaline.

Afin de préciser dans quelle mesure l'action physiologique de la noradrénaline est liée à sa distribution au niveau des zones réceptrices, nous nous sommes proposé d'étudier parallèlement, sur une série de rats, l'influence de l'éphédrine et de la cocaïne sur la réponse tensionnelle à la noradrénaline d'une part et, d'autre part, sur une autre série d'animaux, traités dans les mêmes conditions, la distribution de la *dl* noradrénaline- ^3H au niveau du coeur, de l'aorte et du plasma, au moment de la réponse physiologique.

METHODES

Trois séries d'expériences ont été réalisées:

- (1) mesure de la pression artérielle;
- (2) étude de la distribution des catécholamines ^3H et
- (3) détermination du volume extracellulaire du coeur et de l'aorte.

(1) *Pression artérielle*

Des rats mâles de 300–350 g, anesthésiés à l'hydrate de chloral (300 mg/kg i.p.) sont trachéotomisés et héparinés (5 mg/kg i.v.). L'artère carotide est reliée avec les précautions d'usage à un manomètre à mercure et la pression sanguine est inscrite. Les rats dont la pression de base est irrégulière sont éliminés. Trois groupes d'animaux ont été utilisés et les expériences ont consisté à comparer sur chaque animal les réponses hypertensives provoquées par l'injection intraveineuse de 5 μ g/kg de L-noradrénaline (D-tartrate) avant et après un traitement, différant d'un groupe à l'autre.

(a) Aux animaux du premier groupe on administre le chlorhydrate de L-éphédrine (5 mg/kg i.v.) 15 min avant la deuxième injection de noradrénaline.

(b) Les rats du second groupe sont soumis à trois injections intraveineuses de chlorhydrate de L-éphédrine (5 mg/kg) espacées par un intervalle de 15 min, la dernière injection prenant place 15 min avant celle de la noradrénaline.

(c) Les animaux du troisième groupe reçoivent une injection intraveineuse lente de chlorhydrate de cocaïne (10 mg/kg en 3 min), la deuxième injection de noradrénaline étant effectuée 10 min après le début de l'infusion.

L'intensité de la réponse tensionnelle est évaluée par enregistrement de la hauteur maximale et intégration de la surface totale de l'hypertension. Cette dernière détermination, fonction de l'intensité maximale et de la durée de l'action, est le reflet de la réponse physiologique globale.

(2) *Distribution de la noradrénaline ^3H*

Des rats mâles d'un poids de 200–250 g, anesthésiés et héparinés dans les mêmes conditions que précédemment, reçoivent par voie intraveineuse 5 μ g/kg de DL noradrénaline-7- ^3H (New England Nuclear Corporation: activité spécifique 7,59 Ci/mM).

Les animaux, préalablement traités ou non par la cocaïne ou l'éphédrine dans les conditions déjà décrites, sont sacrifiés par section des carotides 2 min après l'injection du traceur, et les résultats des dosages de noradrénaline sont comparés à ceux que donnent les animaux témoins ne recevant aucun traitement. Le plasma est séparé par centrifugation immédiate du sang. Le coeur et l'aorte sont prélevés le plus rapidement possible, débarrassés de leurs adhérences conjonctives et adipeuses, excisés longitudinalement, essuyés à trois reprises sur du papier filtre et pesés. Le plasma et les tissus sont additionnés d'une solution d'acide perchlorique 0,4N contenant du bisulfite de sodium (0,5 %) et du tétracémate disodique (0,5 %). Le plasma est mélangé à 9 vol. de cette solution, puis centrifugé après 15 min. Le coeur est broyé dans 5 ml de la solution perchlorique à l'aide d'un homogénéiseur (Ultra-Turax), l'homogénat est centrifugé et le culot est repris à nouveau par 5 ml de cette solution. Après une nouvelle centrifugation, les deux extraits sont réunis. L'aorte, divisée, est broyée au mortier dans 1 ml de la solution perchlorique, à l'aide de 100 mg de sable lavé. Après décantation, on procède à une deuxième extraction du résidu par 1 ml de la même solution; on centrifuge et réunit les deux extraits.

Les rendements d'extraction de la noradrénaline ^3H ajoutée au plasma, coeur et aorte sont, dans les conditions décrites, respectivement de 95 ± 1 %, 97 ± 2 % et 100 ± 1 %.

Les extraits perchloriques ainsi préparés sont analysés de façon à distinguer la noradrénaline de ses métabolites: la mesure de la radioactivité totale permet d'évaluer

la teneur en catécholamines ^3H . Les composés dihydroxylés, noradrénaline, acide dihydroxymandélique et dihydroxyphénylglycol, sont séparés des dérivés O méthylés par chromatographie sur colonne d'alumine. La noradrénaline, ou "catéchol aminé," est différenciée par extraction à l'acétate d'éthyle de l'acide dihydroxymandélique et du dihydroxyphénylglycol ou "catéchols désaminés".

Catécholamines ^3H . 0,5 ml des extraits perchloriques sont ajoutés à une fiole à scintillation qui renferme 6 ml d'éthanol absolu et 12 ml de liquide scintillant (PPO 4g, POPOP O, 1g, toluène q.s. pour 1 l.). La radioactivité est évaluée au moyen d'un compteur à scintillation liquide (Tracerlab LSC 10 B). Les résultats sont exprimés en $\text{m}\mu\text{g/g}$ ou $\text{m}\mu\text{g/ml}$ sur la base du poids moléculaire de la noradrénaline.

Composés dihydroxylés ^3H (Catéchols ^3H). Une partie aliquote de l'extrait perchlorique est amenée à pH 8,4 par addition de NaOH 5N et Na_2CO_3 0,5N, puis passée sur une colonne d'alumine selon la technique de Whitby *et al.*⁴ La colonne est ensuite lavée par 5 ml d'eau distillée et l'élution est réalisée par 5 ml de HCl 0,2 N. Le rendement de la méthode est de 85%. Dans le cas des échantillons cardiaques et plasmatiques, 0,5 ml de l'éluat sont comptés directement dans les mêmes conditions que pour la détermination de la radioactivité totale.

Pour les échantillons d'aorte, l'activité étant faible, la totalité de l'éluat est évaporée à sec sous vide, puis reprise par agitation pendant 10 mn avec 6 ml d'éthanol absolu qui sont ensuite ajoutés à 12 ml de liquide scintillant.

Catéchols ^3H désaminés. 1 ml de l'éluat chlorhydrique provenant de la colonne d'alumine est additionné de 0,2 ml de CH_3COOH N et extrait par agitation durant 1 min avec 6 ml d'acétate d'éthyle, selon la technique décrite par Crout.⁵ 3 ml de la phase organique sont ajoutés à 5 ml d'éthanol absolu et 12 ml de liquide scintillant contenus dans une fiole à scintillation. Le rendement de l'extraction des catéchols désaminés est, dans ces conditions, de 40%.⁵ Les résultats sont corrigés de la radioactivité due à la noradrénaline ^3H présente dans la phase organique (1,7%).

Noradrénaline ^3H . La teneur en noradrénaline ^3H peut être obtenue en soustrayant de la valeur des dérivés dihydroxylés celle des catéchols ^3H désaminés.

(3) Mesure des volumes extracellulaires

Les volumes extracellulaires du coeur et de l'aorte sont évalués par détermination du volume de diffusion du ^{82}Br .⁶ Des rats mâles de 200–250 g, anesthésiés et héparinés comme précédemment, reçoivent par voie intraveineuse $20\mu\text{Ci}$ de $\text{Na } ^{82}\text{Br}$ (C. E. N. Saclay 16,2 mCi/ml) et sont sacrifiés 2 min après par section des carotides. Le plasma, le coeur et l'aorte, prélevés dans les conditions déjà mentionnées sont homogénéisés au bain-marie à 80° dans 2 ml de NaOH à 20% et la radioactivité est mesurée au moyen d'un scintillateur à cristal creux (Tracerlab SCE 71). Le volume extracellulaire de chaque organe est calculé par le rapport de la radioactivité par g d'organe à la radioactivité retrouvée par μl de plasma: il est exprimé en $\mu\text{l/g}$.

Expression des résultats

Les valeurs brutes obtenues sont corrigées en fonction du rendement propre à chacune des méthodes utilisées. Pour les mesures de scintillation liquide, l'auto-extinction des échantillons est évaluée par addition d'un étalon interne. Les moyennes

M sont affectées des écarts types de la moyenne S_m :

$$S_m = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

RESULTATS

Réponse tensionnelle

Les hypertensions consécutives à l'injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g/kg}$ de L noradrénaline sont comparées chez chaque animal avant et après administration d'éphédrine ou de cocaïne. h_1 , h_2 étant les hauteurs et s_1 , s_2 les surfaces des hypertensions obtenues respectivement avant et après traitement des animaux, la détermination du rapport des hauteurs (h_2/h_1) et du rapport des surfaces (s_2/s_1) rend compte de la variation de la réponse tensionnelle apportée par le traitement des animaux. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. ACTION DE L'ÉPHÉDRINE ET DE LA COCAÏNE SUR LA RÉPONSE TENSIONNELLE À LA NORADRÉNALINE (5 $\mu\text{g/kg}$)

Traitement des animaux*	h_2/h_1	s_2/s_1
Ephédrine, injection unique $n = 6$	$1,5 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,5$
Ephédrine, injections répétées $n = 5$	$1,7 \pm 0,3$	$4,5 \pm 1,6$
Cocaïne, injection lente $n = 4$	$1,8 \pm 0,2$	$4,7 \pm 1,4$

h_2/h_1 : rapport des hauteurs d'hypertension obtenues respectivement avant (h_1) et après (h_2) traitement des animaux.

s_2/s_1 : rapport des surfaces d'hypertension obtenues respectivement avant (s_1) et après (s_2) traitement des animaux.
 n —nombre d'animaux.

* Pour les modalités des différents traitements, se reporter au texte.

Après une injection d'éphédrine, la hauteur maximale de l'hypertension noradrénalinique est augmentée de $1,5 \pm 0,2$ fois et la surface de $2,4 \pm 0,5$ fois (Fig. 1).

Après administrations répétées d'éphédrine (dont les réponses pressives s'atténuent progressivement, suivant le phénomène bien connu de tachyphylaxie), la réponse à la noradrénaline est beaucoup plus exaltée (Fig 2) que dans le cas précédent: la hauteur maximale de l'hypertension est alors multipliée par $1,7 \pm 0,3$, la surface par $4,5 \pm 1,6$. Cette synergie est voisine de celle qui est induite par la cocaïne (Fig. 3) pour laquelle la hauteur maximale est augmentée de $1,8 \pm 0,2$ fois et la surface de $4,7 \pm 1,4$ fois.

(2) Distribution des catécholamines ^3H

Plasma. Chez les rats traités par l'éphédrine ou la cocaïne les teneurs plasmatiques en catécholamines ^3H et en catéchols ^3H sont augmentées par rapport à celles des animaux témoins (Tableau 2). Cette observation est particulièrement nette après traitement par la cocaïne et l'éphédrine administrée à trois reprises. Dans les deux cas mentionnés ci-dessus et comparativement aux rats témoins, les valeurs des catécholamines ^3H sont multipliées respectivement par 1,53 et 1,85 et celles des catéchols par 2,52 et 2,71. Les catéchols désaminés représentant dans tous les cas moins de

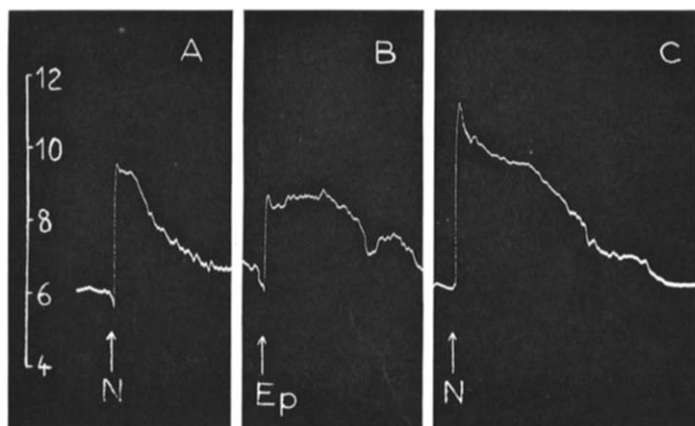


FIG. 1. Enregistrement de la pression carotidienne du rat. Effet d'une dose unique d'éphédrine sur l'hypertension noradréalinique.

En A —noradrénaline (N) 5 μ g/kg.

En B —éphédrine (Ep) 5 mg/kg.

En C —15 min après l'injection d'éphédrine, noradrénaline (N) 5 μ g/kg.

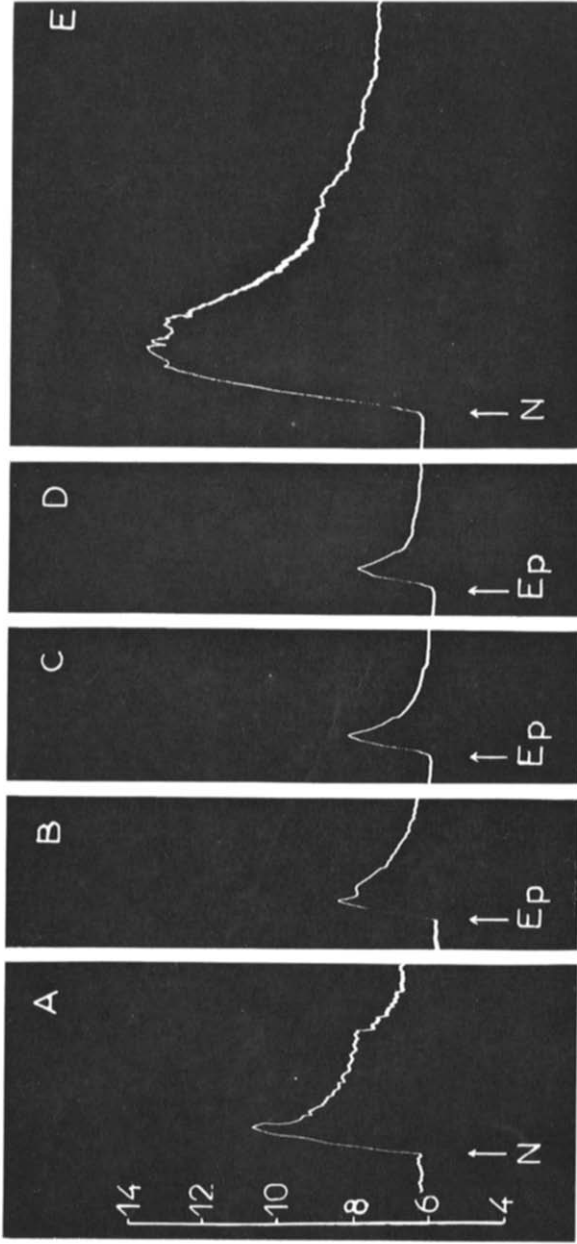


FIG. 2. Enregistrement de la pression carotidienne du rat. Effet de doses répétées d'éphédrine sur l'hypertension noradrénalinique.

En A—noradrénaline (N) 5 μ g/kg.

En B, C et D—éphédrine (Ep) 5 mg/kg: injections toutes les 15 min.

En E—15 min après la dernière injection d'éphédrine, noradrénaline (N) 5 μ g/kg.

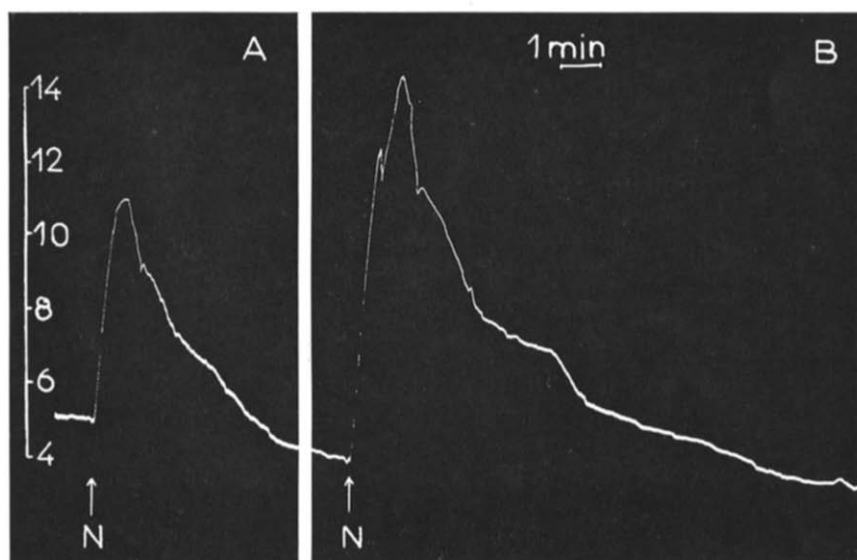


FIG. 3. Enregistrement de la pression carotidienne du rat. Effet de la cocaïne sur l'hypertension noradrénalinique.

(N): noradrénaline 5 $\mu\text{g/kg}$.

Entre A et B, administration de cocaïne (10 mg/kg).

TABLEAU 2. ACTION DE L'ÉPHÉDRINE ET DE LA COCAÏNE SUR LA DISTRIBUTION DE LA RADIOACTIVITÉ PLASMATIQUE 2 MIN APRÈS UNE INJECTION INTRAVEINEUSE DE 5 $\mu\text{g/kg}$ DE DL NORADRÉNALINE ^3H

Traitement*	Catécholamines ^3H (radioactivité totale)		Catéchols ^3H		% de la radioactivité totale	
	$\mu\text{g/ml}$	% des témoins	$\mu\text{g/ml}$	% des témoins	Catéchols $^3\text{H}\dagger$	Catéchols ^3H des-aminés
Témoins n = 7	6,18 \pm 0,26	100	2,66 \pm 0,31	100	42,4 \pm 3,5	<5 %
Ephédrine, dose unique n = 5	6,84 \pm 0,24	111	3,66 \pm 0,28	138	53,3 \pm 2,8	<5 %
Ephédrine, doses répétées n = 5	11,41 \pm 0,43	185	7,22 \pm 0,48	271	63,0 \pm 2,2	<5 %
Cocaïne n = 5	9,44 \pm 0,81	153	6,69 \pm 0,57	252	71,3 \pm 4,1	<5 %

* Pour les modalités des différents traitements, se reporter au texte.

† La noradrénaline ^3H constitue plus de 95 % des catéchols ^3H .

n—nombre d'animaux.

5 % des catécholamines totales, l'augmentation des catéchols ^3H totaux est donc attribuable à celle de la noradrénaline ^3H .

Coeur. L'appréciation des volumes extracellulaires du coeur sera utile à l'estimation des catécholamines intracellulaires. Mesurés par le volume de diffusion du ^{82}Br , ceux-ci ont été trouvés, chez cinq animaux, égaux à $222 \pm 4 \mu\text{l/g}$.

Le Tableau 3 groupe les résultats des mesures de catécholamines ^3H et catéchols ^3H dans le coeur, les compartiments intra et extracellulaires étant confondus. Comme l'acide dihydroxymandélique et le dihydroxyphénylglycol représentent moins de 1. % de la radioactivité totale, les chiffres de catéchols ^3H peuvent être assimilés à ceux de la noradrénaline ^3H .

Le taux de cette dernière chez les témoins est de 35,02 $\mu\text{g/g}$ de coeur pour une teneur en catécholamines ^3H de 42,18 $\mu\text{g/g}$, soit 83 %.

Chez les animaux traités, on constate d'une part une diminution de la fixation, d'autre part un catabolisme accru: la teneur en catécholamines ^3H représente 56 % après un ou trois traitements à l'éphédrine et 34 % après traitement par la cocaïne par rapport aux animaux témoins.

L'augmentation du catabolisme se traduit par la présence d'une proportion plus élevée de métabolites: la noradrénaline ^3H ne représente plus que 61 % des catécholamines ^3H cardiaques après une injection d'éphédrine, 46 % après trois injections de la même substance et 58 % après cocaïne.

Aorte. Dans cet organe, le volume des liquides extracellulaires est particulièrement important: mesuré par le ^{82}Br , il est de $705 \pm 6 \mu\text{l/g}$ chez cinq animaux.

Dans l'ensemble de l'organe, la teneur en catécholamines ^3H est de 9,09 $\mu\text{g/g}$ chez les témoins. La valeur trouvée pour les catéchols ^3H est de 2,96 dans les mêmes conditions.

Le traitement par l'éphédrine ou la cocaïne augmente le taux des catécholamines ^3H par un facteur compris entre 1,3 et 1,8 (Tableau 4) mais n'exalte pas le catabolisme puisque la proportion des catéchols ^3H par rapport à la radioactivité totale reste fixée autour de 30 %.

TABLEAU 3. ACTION DE L'ÉPHÉDRINE ET DE LA COCAÏNE SUR LA DISTRIBUTION DE LA RADIOACTIVITÉ CARDIAQUE 2 MIN APRÈS UNE INJECTION INTRAVEINEUSE DE 5 $\mu\text{g/kg}$ DE DL NORADRÉNALINE ^3H

Traitement*	Catécholamines ^3H (radioactivité totale)		Catéchols ^3H		% de la radioactivité totale	
	$\text{m}\mu\text{g/g}$	% des témoins	$\text{m}\mu\text{g/g}$	% des témoins	catéchols ^3H (noradrénaline)	catéchols ^3H désaminés
Témoins $n = 7$	42,18 \pm 1,72	100	35,02 \pm 1,37	100	83,2 \pm 2,4	<1%
Ephédrine, dose unique $n = 5$	23,66 \pm 1,20	56	14,59 \pm 1,20	42	61,4 \pm 2,7	<1%
Ephédrine, doses répétées $n = 5$	23,69 \pm 0,96	56	11,04 \pm 0,57	31	46,7 \pm 2,0	<1%
Cocaïne $n = 5$	14,49 \pm 1,15	34	8,63 \pm 0,68	24	58,0 \pm 2,2	<1%

* Pour les modalités des différents traitements, se reporter au texte.

n—nombre d'animaux.

TABLEAU 4. ACTION DE L'ÉPHÉDRINE ET DE LA COCAÏNE SUR LA DISTRIBUTION DE LA RADIOACTIVITÉ AORTIQUE 2 MIN APRÈS UNE INJECTION INTRAVEINEUSE DE 5 $\mu\text{g/kg}$ DE DL NORADRÉNALINE ^3H

Traitements*	Catécholamines ^3H (radioactivité totale)		Catéchols ^3H		
	$\text{m}\mu\text{g/g}$	% de témoins	$\text{m}\mu\text{g/g}$	% de témoins	% de la radioactivité totale
Témoins $n = 7$	9,09 \pm 0,63	100	2,96 \pm 0,32	100	32,2 \pm 2,1
Ephédrine, dose unique $n = 5$	11,93 \pm 0,70	131	3,18 \pm 0,24	107	26,7 \pm 1,7
Ephédrine, doses répétées $n = 5$	16,46 \pm 0,74	181	4,41 \pm 0,20	149	26,9 \pm 1,3
Cocaïne $n = 5$	12,65 \pm 0,68	139	4,07 \pm 0,36	137	32,0 \pm 1,4

* Pour les modalités des différents traitements, se reporter au texte.

n—nombre d'animaux.

DISCUSSION

La noradrénaline administrée à l'animal est, dans les conditions normales, rapidement inactivée par fixation tissulaire et transformation métabolique. La capacité de fixation tissulaire varie selon l'organe considéré. Elle est importante dans le cas du cœur: deux minutes après l'injection de $5 \mu\text{g/kg}$ de DL noradrénaline ^3H , le rapport des catécholamines ^3H cœur/plasma est égal à 6,8. Pour l'aorte, cette même valeur est beaucoup plus faible: elle est égale à 1,5.

Les mécanismes d'inactivation de la noradrénaline circulante peuvent être perturbés par traitement de l'animal à l'aide de différentes substances. Ainsi, après administration d'éphédrine ou de cocaïne, nos résultats montrent au niveau du cœur:

- (1) une diminution de la fixation de l'amine injectée
- (2) une augmentation du métabolisme de la noradrénaline fixée.

Les résultats obtenus dans le cas de l'aorte sont apparemment différents de ceux qui sont observés pour le cœur: on constate, en effet, sous l'influence du traitement, une augmentation de la fixation au niveau de l'aorte. Mais il faut tenir compte de la présence du milieu extracellulaire. Sans vouloir assimiler le comportement du ^{82}Br , qui diffuse d'une manière passive dans les liquides extracellulaires, à celui de la noradrénaline, fixée d'une manière active par les tissus, on peut cependant admettre qu'il existe un équilibre entre plasma et liquides extracellulaires et que la concentration plasmatique en catécholamines est le reflet de celle du liquide extracellulaire. Dans le cas du cœur, le volume extracellulaire est faible (22 %) et surtout, les concentrations cardiaques sont très supérieures à celles du plasma; il en résulte que la correction apportée par la présence des liquides extracellulaires ne modifie d'aucune manière le sens des résultats observés. Il n'en est pas de même pour l'aorte: le volume extracellulaire est important (70 %) et les teneurs observées pour cet organe sont peu différentes de celles du plasma. Les valeurs expérimentales sont donc fortement influencées par les concentrations plasmatiques. Chez les animaux traités et comparativement aux témoins, on observe une augmentation simultanée des concentrations plasmatiques et aortiques en catéchols ^3H . Mais l'élévation des taux plasmatiques est dans tous les cas supérieure à celle des taux aortiques et, si l'on effectue les rapports des concentrations en catéchols ^3H aorte/plasma, on obtient les chiffres suivants:

Chez les animaux témoins, ce rapport est de 1,11; après une injection d'éphédrine il devient égal à 0,87; après trois injections d'éphédrine, à 0,61 et, après cocaïne, à 0,61. On peut donc admettre que le traitement des animaux se traduit par une diminution du pouvoir de fixation par l'aorte: le sens des résultats est donc similaire à celui qui est obtenu dans le cas du cœur.

L'action inhibitrice de l'éphédrine sur la fixation cardiaque de la noradrénaline a été préalablement observée *in vitro* sur des coupes de cœur⁹ et sur le cœur isolé.^{10,11} Nos résultats montrent qu'*in vivo*, l'éphédrine est un puissant inhibiteur de la fixation de la noradrénaline exogène. Les processus d'inactivation par mise en réserve étant inhibés, la noradrénaline cardiaque se trouve exposée à l'action enzymatique, ce qui se traduit par une proportion importante de métabolites au niveau du cœur. L'augmentation du taux plasmatique de noradrénaline, 2 min après son administration, peut être considérée comme la conséquence de la diminution de sa captation par les tissus. Ce phénomène est particulièrement net après administration répétée d'éphédrine, ce qui laisse supposer que cette amine sympathomimétique s'accumule d'une manière durable au niveau des zones de fixation de la noradrénaline.

L'étude de la fixation de la noradrénaline par le coeur *in vivo* après traitement par la cocaïne a été réalisée à maintes reprises,^{3, 4, 7, 8} mais, dans tous les cas, la mesure a été faite au bout de temps relativement longs après l'administration de la noradrénaline. Les résultats obtenus dans ces conditions montrent une inhibition très importante de la fixation cardiaque. Par contre, Weiner et Trendelenburg,¹² étudiant la fixation de l'adrénaline ¹⁴C (20 µg/kg) dans le coeur du Rat déméduillé 2 min après l'injection, observent que la teneur en catécholamines ¹⁴C n'est pas modifiée après traitement par la cocaïne. Ces auteurs admettent que des phénomènes de fixation non spécifiques interviennent aussitôt après l'injection. Nos résultats obtenus avec la noradrénaline (5 µg/kg) diffèrent donc de ceux qui sont rapportés ci-dessus avec l'adrénaline et montrent que l'inhibition de la captation de la noradrénaline par le coeur, sous l'influence de la cocaïne, est observable deux minutes après l'administration. Ces faits sont en accord avec les conclusions de Van Zwieten *et al.*¹³ qui observent également une augmentation du catabolisme de la noradrénaline sous l'influence de la cocaïne.

L'augmentation, après traitement par la cocaïne, du taux de la noradrénaline circulante dans les premières minutes qui suivent son injection a été retrouvée chez le Chat (2-4) en utilisant une dose de noradrénaline égale à 25 µg/kg. Chez le Rat déméduillé, Van Zwieten *et al.*¹³ qui utilisent une dose de 2 µg/kg de noradrénaline, ne constatent pas d'augmentation de la teneur plasmatique en noradrénaline 2 min après l'injection. Nos résultats obtenus avec une dose de noradrénaline de 5 µg/kg montrent une augmentation significative. Il semble que la différence observée soit due à l'utilisation d'une dose différente de noradrénaline (2 µg/kg et 5 µg/kg). En effet, en administrant une dose plus faible de noradrénaline ³H (1 µg/kg) nous n'avons pas observé d'augmentation significative de la teneur plasmatique en noradrénaline ³H 2 min après l'injection (résultats non publiés).

La diminution de la vitesse d'inactivation par fixation tissulaire de la noradrénaline injectée a été retenue pour expliquer l'action synergique de la cocaïne. Cette hypothèse peut également être appliquée à l'éphédrine qui modifie d'une manière similaire la distribution de la noradrénaline exogène. Cependant, cette explication ne saurait rendre compte de la totalité du phénomène observé. En effet, d'autres mécanismes étudiés par Eble¹⁴ chez le Chien interviennent également pour expliquer l'action synergique de la cocaïne et de l'éphédrine sur la réponse tensionnelle à la noradrénaline, en particulier une action inhibitrice exercée par les deux substances sur le réflexe vasodilatateur induit par la noradrénaline, ainsi qu'une action potentialisatrice "locale" observée principalement avec la cocaïne.

RESUME

La potentialisation de l'action de la noradrénaline par l'éphédrine et la cocaïne a été étudiée sur la pression artérielle du Rat. En procédant à l'étude de la répartition de la noradrénaline ³H, 2 min après son administration par voie intraveineuse, nous avons constaté, au niveau du plasma, du coeur et de l'aorte du Rat, les différences suivantes entre les animaux témoins et les animaux traités par l'éphédrine ou la cocaïne.

(1) la quantité de noradrénaline ³H fixée au niveau du coeur et de l'aorte est diminuée;

(2) on observe, au niveau du coeur, une proportion plus élevée de métabolites;

alors que chez les animaux témoins, la noradrénaline ^3H représente plus de 80% de la radioactivité totale, chez les animaux traités, cette valeur est diminuée significativement

(3) la disparition de la noradrénaline ^3H plasmatique est retardée, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations en noradrénaline ^3H circulante, 2 min après l'injection.

Ce dernier phénomène peut-être retenu pour expliquer l'action synergique de l'éphédrine sur la réponse tensionnelle à la noradrénaline, comme il a été observé précédemment par d'autres auteurs en ce qui concerne l'action synergique de la cocaïne.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. G. WHITBY, J. AXELROD et H. WEIL-MALHERBE, *J. Pharmac.* **132**, 193 (1961).
2. U. TRENDELENBURG, *J. Pharmac.* **125**, 55 (1959).
3. L. G. WHITBY, G. HERTTING et J. AXELROD, *Nature, Lond.* **187**, 604 (1960).
4. G. HERTTING, J. AXELROD et L. G. WHITBY, *J. Pharmac.* **134**, 146 (1961).
5. J. R. CROUT, *Arch. exp. Path. Pharm.* **248**, 85 (1964).
6. J. J. HAXHE, *J. Physiol., Paris*, **56**, 7 (1964).
7. G. HERTTING, J. AXELROD et R. W. PATRICK, *Biochem. Pharmac.*, **8**, 246 (1961).
8. E. MUSCHOLL, *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **16**, 352 (1961).
9. H. J. DENGLE and E. O. TITUS, *Biochem. Pharmac.* **8**, 64 (1961).
10. L. L. IVERSEN, *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 435 (1964).
11. A. S. V. BURGEN et L. L. IVERSEN, *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **25**, 34 (1965).
12. N. WEINER and U. TRENDELENBURG, *J. Pharmac.* **137**, 56 (1962).
13. P. A. VAN ZWIETEN, S. WIDHALM and G. HERTTING, *J. Pharmac.* **149**, 50 (1965).
14. J. N. EBLE, *J. Pharmac.* **144**, 76 (1964).