

RELATION ENTRE LES EFFETS TENSIONNELS DE L'EPHEDRINE ET SON ACTION SUR LA LIBERATION DE LA NORADRENALINE DU COEUR ET DE L'AORTE CHEZ LE RAT *IN VIVO*

JEAN BRALET, YVES COHEN et GUILLAUME VALETTE

Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie de Paris, Paris

(Received 9 June 1966; accepted 26 July 1966)

Abstract—An attempt has been made to relate pressive actions of ephedrine to an ability to release norepinephrine-³H from the heart and aorta of the rat *in vivo*. The spontaneous release of norepinephrine-³H from the heart and the aorta has been studied for 1 hr after norepinephrine-³H i.v. injection: the results showed that the rate of norepinephrine-³H release was more rapid from the aorta than from the heart. Both at 3 and 30 min after i.v. injection of ephedrine (15 mg/kg), the norepinephrine-³H contents of the heart and the aorta were not significantly affected and the circulating norepinephrine-³H concentration was not increased. The cardiac depletion was not increased when the dose of ephedrine was raised from 15 to 45 mg/kg. Tachyphylaxis towards pressive response to repeated ephedrine injections was not related to a significant decrease of the cardiac or aortic norepinephrine-³H content. After treatment by phenoxybenzamine no ephedrine-induced release of norepinephrine-³H was seen. The depleting effect of tyramine on the norepinephrine-³H content of the heart was three times more potent than that of ephedrine. The role of norepinephrine in the cardiovascular actions of ephedrine is discussed.

L'HYPOTHESE de Burn et Rand¹ selon laquelle les amines sympathomimétiques (tyramine, éphédrine) exerçaient leurs effets par l'intermédiaire d'une libération de noradrénaline a suscité de nombreux travaux visant à mettre en évidence l'action déplétrice de ces substances sur les réserves tissulaires en catécholamines. Ainsi avec la tyramine, il est possible de montrer, au niveau du cœur, une diminution importante de la teneur en noradrénaline à condition de se placer à des temps suffisamment longs après son administration.^{2, 3} L'étude de l'action de l'éphédrine sur les réserves tissulaires en noradrénaline a donné lieu jusqu'alors à des résultats apparemment contradictoires: Davey et Farmer,⁴ sur le cœur isolé de cobaye, constatent que des affusions répétées d'éphédrine ralentissent l'abaissement de la teneur en noradrénaline cardiaque, comparativement à des préparations témoins qui ne reçoivent pas d'éphédrine. Par contre, *in vivo*, Potter et Axelrod⁵ observent, 2 h après une administration d'éphédrine, une diminution du taux de noradrénaline au niveau du cœur de rat.

La mise en évidence d'une libération de noradrénaline contemporaine de l'action physiologique de l'éphédrine est difficile à réaliser. Skinner et Gilmore⁶ ont observé que l'action tensionnelle de l'éphédrine chez le chien n'est pas accompagnée d'une augmentation du taux de noradrénaline circulante, cette augmentation ne devenant visible qu'après blocage des récepteurs adrénergiques. *In vitro* sur l'aorte de Rat

perfusée à l'aide d'un liquide physiologique contenant de l'éphédrine, nous avons pu précédemment⁷ mettre en évidence une augmentation de la libération de noradrénaline à partir des parois vasculaires. Cependant l'intensité de cette libération reste faible en regard des réserves tissulaires en noradrénaline.

La noradrénaline exogène (noradrénaline ^3H) administrée à l'animal est fixée par de nombreux tissus⁸ qui l'incorporent à la noradrénaline endogène: en effet la stimulation nerveuse sympathique provoque une libération de médiateur marqué dans la circulation^{9, 10} et l'étude de la localisation intracellulaire de la noradrénaline marquée, au niveau du cœur de rat, a montré une distribution similaire à celle de la noradrénaline endogène.¹¹ La noradrénaline ^3H est en suite libérée spontanément sur une longue période de temps. L'étude cinétique de la libération de la noradrénaline ^3H à partir du cœur de rat *in vivo*¹² a montré que cette élution s'effectue de manière biphasique, ce qui indique que la noradrénaline tissulaire n'est pas répartie de manière homogène. Les résultats obtenus avec la tyramine ont montré que la noradrénaline était libérée en quantité d'autant plus importante que sa fixation était plus récente. L'utilisation de noradrénaline ^3H et l'injection d'éphédrine peu de temps après son administration permettent de réunir les conditions optimales pour mettre en évidence une éventuelle action libératrice de noradrénaline par l'éphédrine.

Nous nous proposons d'étudier l'influence de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline ^3H fixée au niveau du cœur et de l'aorte du Rat: dans une première partie seront analysées les modalités de la libération spontanée de la noradrénaline ^3H à partir de ces organes au cours de la première heure qui suit son administration et dans une seconde partie sera précisée l'influence de l'éphédrine sur cette libération dans différentes conditions de temps et de doses et en présence de phénoxybenzamine. On sait en effet que les réponses pressives à des injections successives d'éphédrine s'atténuent progressivement et on a invoqué pour expliquer ce phénomène un épuisement du médiateur responsable de l'action.

METHODES

Des rats mâles de 200 à 250 g, anesthésiés à l'hydrate de chloral (300 mg/kg par voie intrapéritonéale) reçoivent une injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de DL noradrénaline ^3H (New England Nuclear Corporation: activité spécifique 7,59 ou 4,72 ci/mM) et sont ensuite sacrifiés à des temps échelonnés. Les animaux sont divisés en 2 lots:

(1) Les rats du premier lot, qui servent de témoins, sont sacrifiés 2, 15 ou 60 min après l'injection de la noradrénaline ^3H les résultats obtenus permettent d'évaluer la libération spontanée de la noradrénaline ^3H à partir du cœur et de l'aorte.

(2) Les animaux du second lot reçoivent, à des temps variables après l'injection de la noradrénaline ^3H , du chlorhydrate de L éphédrine par voie intraveineuse à des doses qui diffèrent selon les expériences: ils sont ensuite tués 15 ou 60 min après l'administration de la noradrénaline ^3H et les résultats obtenus sont comparés à ceux des animaux témoins sacrifiés au bout du même temps.

Les animaux sont tués par section des carotides. Le sang reçueilli sur héparine, est centrifugé immédiatement et le plasma est décanté. Le cœur et l'aorte, prélevés le plus rapidement possible, sont débarrassés de leurs adhérences conjonctives et adipeuses, incisés longitudinalement, essuyés à 3 reprises sur du papier filtre et pesés. Les méthodes utilisées pour l'extraction et l'estimation de la radioactivité totale et de

la noradrénaline ^3H ont été précédemment décrites.¹³ Les moyennes sont affectées des écarts types de la moyenne. Dans le cas de l'aorte, lorsque la radioactivité des échantillons est faible, ceux-ci sont groupés par 2 ou par 3 et les valeurs moyennes sont accompagnées des valeurs extrêmes obtenues.

RESULTATS

1. Libération spontanée de la noradrénaline ^3H

Les teneurs en noradrénaline ^3H du plasma, cœur et aorte sont déterminées 2, 15 et 60 min après l'injection de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de DL noradrénaline ^3H (Fig. 1).

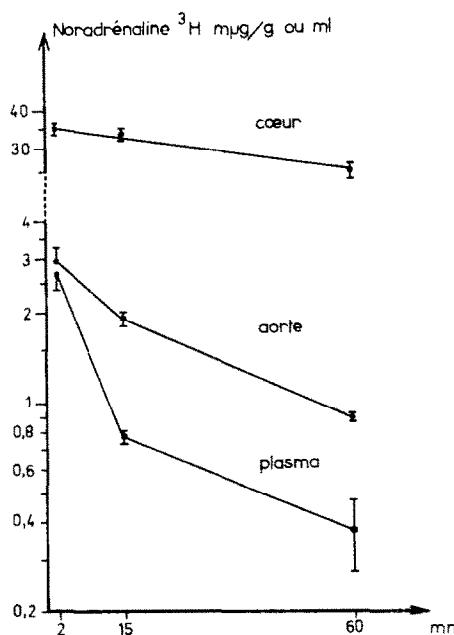


FIG. 1. Libération spontanée de la noradrénaline ^3H .

Les teneurs en noradrénaline ^3H sont déterminées dans le cœur, l'aorte et le plasma, 2, 15 et 60 min après l'injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de DL noradrénaline ^3H .

La disparition plasmatique de la noradrénaline injectée est rapide. Les taux de noradrénaline ^3H passent respectivement au bout des 3 temps précités de 2,66 à 0,77 et à 0,37 mug/ml .

La fixation cardiaque est importante: 2 min après l'injection, la teneur en noradrénaline ^3H du cœur atteint 35,0 mug/g . La libération s'effectue ensuite lentement et il subsiste au niveau du cœur aux temps 15 et 60 min respectivement 33,8 et 25,3 mug/g de noradrénaline ^3H .

L'aorte, comparativement au cœur, se caractérise par un pouvoir de fixation faible. Le taux de noradrénaline ^3H en mug/g est de 2,96 au temps 2 min, 1,92 au temps 15 min et 0,89 au temps 60 min. La vitesse de libération de la noradrénaline ^3H à partir de cet organe est donc supérieure à celle qui est observée dans le cas du cœur.

La proportion de noradrénaline ^3H par rapport à la radioactivité totale, qui rend compte de l'intensité du métabolisme, varie au cours du temps en fonction de l'organe considéré:

Deux min après l'injection, 42 pour cent de la radioactivité plasmatique sont attribuables à la noradrénaline ^3H , au temps 15 min 23 pour cent et au temps 60 min 16 pour cent.

Au niveau du cœur, la proportion de métabolites diminue au cours du temps: 2 min après son administration, la noradrénaline ^3H représente 83 pour cent de la radioactivité cardiaque, après 15 min 93 pour cent et au bout d'une heure 98 pour cent.

On trouve, au niveau de l'aorte, une proportion de métabolites élevée, qui reste sensiblement constante au cours du temps, la noradrénaline ^3H représentant environ 30 pour cent de la radioactivité fixée.

2. Action de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline ^3H

(A) *Dose unique: action immédiate.* Douze min après l'injection de la noradrénaline ^3H les animaux reçoivent une injection intraveineuse de 15 mg/kg de chlorhydrate d'éphédrine et sont sacrifiés 3 min plus tard, c'est-à-dire à une période contemporaine de l'action physiologique de l'éphédrine: les résultats sont comparés à ceux d'animaux témoins sacrifiés 15 min après l'administration de la même dose de noradrénaline

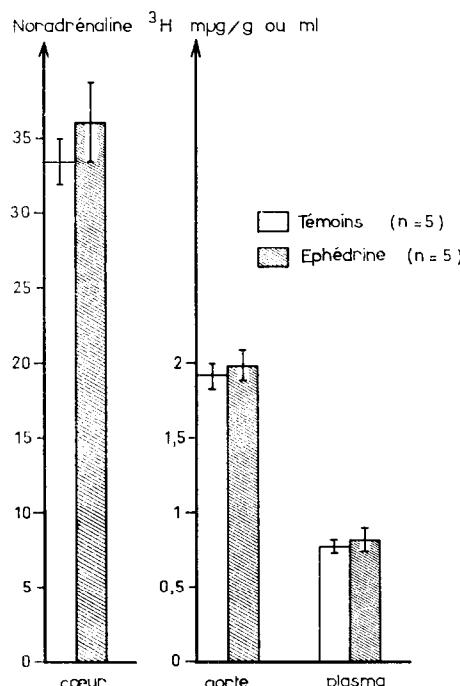


FIG. 2. Action de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline ^3H .

Les animaux sont sacrifiés 15 min après l'injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g/kg}$ de DL noradrénaline ^3H . Le chlorhydrate de L éphédrine (15 mg/kg par voie intraveineuse) est administré 3 min avant le sacrifice.

^3H (Fig. 2). On observe au niveau des coeur, aorte et plasma une augmentation des taux de noradrénaline ^3H chez les animaux traités mais ces variations restent faibles et ne sont en aucun cas significatives: les teneurs en noradrénaline ^3H exprimées en $\text{m}\mu\text{g/g}$ passent, sous l'influence du traitement par l'éphédrine, de 33,8 à 36,3 pour le coeur, de 1,92 à 1,98 pour l'aorte et de 0,77 à 0,82 pour le plasma.

La noradrénaline ^3H représente chez les animaux témoins, respectivement au niveau du coeur, aorte et plasma 93, 32 et 23 pour cent de la radioactivité totale: 3 min après éphédrine, ces valeurs restent rigoureusement identiques.

(B) *Dose unique: action retardée.* Trente min après l'injection de la noradrénaline ^3H , les animaux reçoivent une injection intraveineuse de 15 mg/kg de chlorhydrate d'éphédrine et sont sacrifiés 30 min plus tard: les résultats sont comparés à ceux d'animaux témoins tués 60 min après l'administration de la même dose de noradrénaline ^3H (Fig. 3).

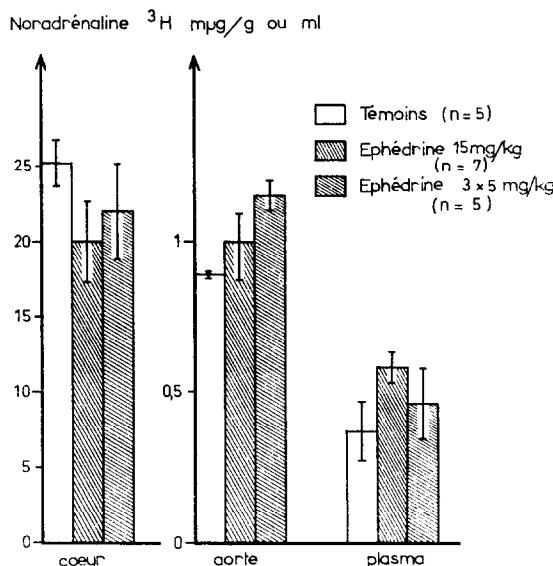


FIG. 3. Action de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline ^3H .

Les animaux sont sacrifiés 60 min après l'injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g/kg}$ de DL noradrénaline ^3H . Le chlorhydrate d'éphédrine est administré par voie intraveineuse selon 2 modalités: une dose unique de 15 mg/kg 30 min avant le sacrifice ou 3 doses de 5 mg/kg, administrées à 15 min d'intervalle, la dernière d'entre elles étant effectuée 15 min avant le sacrifice.

Au niveau du coeur, on observe une diminution du taux de la noradrénaline ^3H qui passe de 25,2 à 19,9 $\text{m}\mu\text{g/g}$, soit une diminution moyenne de 21 pour cent à laquelle on ne peut attribuer une signification statistique ($0,2 < P < 0,3$).

Au niveau de l'aorte et du plasma, on remarque une augmentation des teneurs en noradrénaline ^3H qui passent, dans le cas de l'aorte, de 0,89 à 1,00 $\text{m}\mu\text{g/g}$ et dans le cas du plasma de 0,37 à 0,58 $\text{m}\mu\text{g/ml}$.

Sous l'influence de l'éphédrine, la proportion de noradrénaline ^3H par rapport à la radioactivité totale passe de 98 à 90 pour cent ($P < 0,1$) au niveau du cœur, de 32 à 29 pour cent au niveau de l'aorte et de 16 à 21 pour cent au niveau du plasma.

(C) *Doses répétées.* Les animaux sont soumis à 3 injections intraveineuses de chlorhydrate de L éphédrine égales, soit à 5 mg/kg chacune, soit à 15 mg/kg, réalisées 15, 30 et 45 min après l'administration de la noradrénaline ^3H : ils sont ensuite sacrifiés 15 min après la dernière injection d'éphédrine et les résultats sont comparés à ceux d'animaux témoins tués 60 min après l'administration de la même dose de noradrénaline ^3H .

1-3 fois 5 mg/kg d'éphédrine. Les réponses pressives (Fig. 4) à des injections répétées d'éphédrine (5 mg/kg) s'atténuent progressivement (tachyphylaxie) et cette diminution d'activité physiologique est reliée aux modifications biochimiques suivantes (Fig. 3):

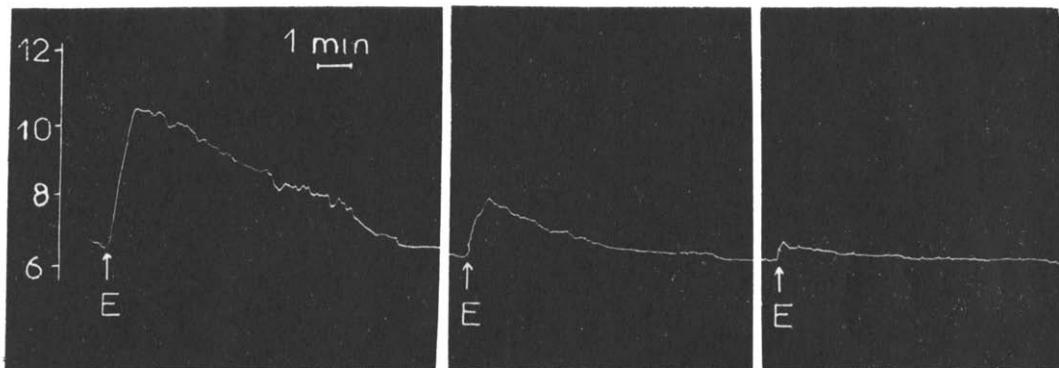


FIG. 4. Enregistrement de la pression carotidienne du rat. Phénomène de tachyphylaxie; en E. Chlorhydrate d'éphédrine 5 mg/kg par voie intraveineuse, injections toutes les 15 min.

les teneurs cardiaques en noradrénaline ^3H passent de 25,2 à 22,0 m $\mu\text{g/g}$, soit une diminution (non significative) de 13 pour cent, les concentrations aortiques sont augmentées de 0,89 à 1,15 m $\mu\text{g/g}$ et les taux plasmatiques passent de 0,37 à 0,46 m $\mu\text{g/ml}$.

En ce qui concerne le métabolisme de la noradrénaline ^3H , on n'observe pas de variations notables: le pourcentage de la noradrénaline ^3H en fonction de la radioactivité totale passe au niveau du cœur de 98 à 93 pour cent, au niveau du plasma de 16 à 18 pour cent et n'est pas modifié dans le cas de l'aorte où il reste égal à 32 pour cent.

2-3 fois 15 mg/kg d'éphédrine: *comparaison avec la tyramine.* Après administration intraveineuse de 15 mg/kg d'éphédrine à 3 reprises, les modifications observées par rapport aux animaux témoins sont les suivantes (Fig. 5): les teneurs cardiaques en noradrénaline ^3H passent de 30,4 à 27,2 m $\mu\text{g/g}$, soit une diminution de 11 pour cent, les teneurs aortiques et plasmatiques sont augmentées et passent respectivement de 1,09 à 1,65 m $\mu\text{g/g}$ et de 0,40 à 0,47 m $\mu\text{g/ml}$.

L'administration de tyramine dans des conditions identiques à celles de l'éphédrine (3 fois 15 mg/kg) entraîne (Fig. 5) une diminution du taux de la noradrénaline ^3H cardiaque de 32 pour cent ($P < 0,1$), soit une déplétion 3 fois plus importante que celle qui est observée avec l'éphédrine. Les teneurs plasmatiques en noradrénaline ^3H après tyramine sont peu modifiées et passent de 0,40 à 0,47 m $\mu\text{g}/\text{ml}$.

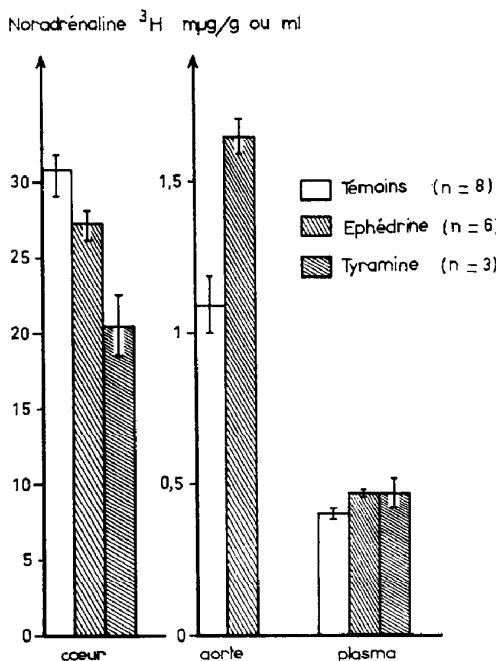


FIG. 5. Action comparée de l'éphédrine et de la tyramine sur la libération de la noradrénaline ^3H .

Les animaux sont sacrifiés 60 min après l'administration intraveineuse de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de DL noradrénaline ^3H . Ils reçoivent, séparées par un intervalle de 15 min, 3 injections intraveineuses de 15 mg/kg de chlorhydrate d'éphédrine ou de tyramine, la dernière injection étant effectuée 15 min avant le sacrifice.

(D) *Après traitement par la phén oxybenzamine.* Chez un premier lot d'animaux, la phén oxybenzamine (20 mg/kg par voie intraveineuse) est injectée 15 min après l'administration de la noradrénaline ^3H et les animaux sont sacrifiés 45 min plus tard: les résultats sont comparés à ceux d'animaux témoins tués 60 min après l'injection de la même dose de noradrénaline ^3H (Fig. 6). Le traitement par la phén oxybenzamine provoque une diminution des concentrations cardiaques en noradrénaline ^3H qui passent de 25,2 à 21,8 m $\mu\text{g}/\text{g}$ mais la modification la plus importante porte sur les teneurs plasmatiques qui passent de 0,37 à 1,04 m $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($P < 0,1$). Les concentrations dans l'aorte sont également augmentées de 0,89 à 1,77 m $\mu\text{g}/\text{g}$.

Les animaux du second lot reçoivent 15 min après la phén oxybenzamine, une injection intraveineuse d'éphédrine (15 mg/kg) et sont sacrifiés 30 min plus tard. L'administration d'éphédrine après phén oxybenzamine ne provoque pas de modifications significatives des teneurs en noradrénaline ^3H , que ce soit au niveau du coeur, de l'aorte ou de plasma, par rapport aux animaux qui reçoivent seulement la phén oxybenzamine (Fig. 6).

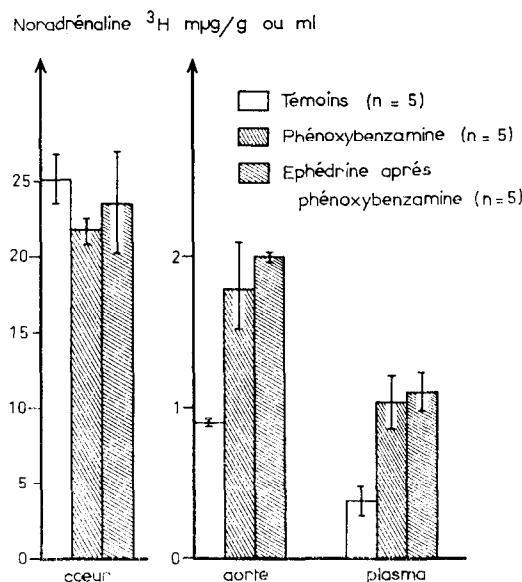


FIG. 6. Influence de la phénoxybenzamine sur la libération de la noradrénaline ^3H par l'éphédrine.

Les animaux sont sacrifiés 60 min. après l'injection intraveineuse de 5 $\mu\text{g/kg}$ de DL noradrénaline ^3H . La phénoxybenzamine (20 mg/kg) et le chlorhydrate d'éphédrine (15 mg/kg) sont administrés par voie intraveineuse respectivement 45 min et 30 min avant le sacrifice.

DISCUSSION

La noradrénaline ^3H administrée à l'animal est fixée puis libérée selon des modalités différentes par le cœur et l'aorte. Le cœur est susceptible d'extraire du plasma une quantité importante de noradrénaline: 2 min après l'injection, le rapport des concentrations en noradrénaline ^3H cœur/plasma est égal à 13,2. Cette noradrénaline est ensuite libérée lentement: après 1 h on retrouve encore 72 pour cent de la quantité initialement fixée. L'intensité du métabolisme de la noradrénaline ^3H cardiaque diminue au cours du temps: 2 min après l'injection, les métabolites de la noradrénaline ^3H représentent 17 pour cent de la radioactivité cardiaque mais après 1 h, cette proportion devient négligeable et la quasi totalité de la radioactivité cardiaque est attribuable à la noradrénaline ^3H .

Avec l'aorte, les résultats obtenus sont différents. D'une part la fixation est faible: le rapport des concentrations en noradrénaline ^3H aorte/plasma, 2 min après l'injection, est égal à 1,1. D'autre part la libération est rapide: au bout d'une heure, il ne subsiste que 30 pour cent de la noradrénaline ^3H initiale. Enfin la proportion de métabolites reste élevée et ne varie pas au cours du temps, la noradrénaline ^3H ne représentant que 30 pour cent environ de la radioactivité totale. Mais il faut tenir compte pour l'interprétation de ces résultats de la présence dans l'aorte d'un volume extracellulaire élevé (espace de diffusion du ^{82}Br égal à 70 pour cent.¹³ Les teneurs en noradrénaline ^3H de l'aorte et du plasma étant peu différentes, une part importante de la noradrénaline ^3H retrouvée dans cet organe est imputable à la noradrénaline ^3H présente dans les liquides extracellulaires qui sont en équilibre avec le plasma. De même la proportion importante de métabolites retrouvée dans l'aorte est attribuable

en partie aux métabolites d'origine extracellulaire, la radioactivité plasmatique étant constituée essentiellement par les métabolites de la noradrénaline ^3H .

L'étude de l'action de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline ^3H dans différentes conditions conduit aux résultats suivants :

(1) Trois min après une injection intraveineuse d'éphédrine c'est-à-dire au moment de la réponse physiologique, il n'est pas possible de mettre en évidence une mobilisation de noradrénaline par cette substance : en particulier le taux de noradrénaline ^3H circulante n'est pas augmenté.

(2) Trente min après l'injection intraveineuse de la même dose d'éphédrine, on observe d'une part une diminution peu significative des concentrations cardiaques en noradrénaline ^3H , d'autre part une légère augmentation du métabolisme de la noradrénaline ^3H cardiaque.

(3) L'intensité de ces phénomènes n'est pas accentuée par la répétition des injections d'éphédrine ou par l'augmentation de la dose administrée.

Le fait que la réponse pressive consécutive à l'injection d'éphédrine ne s'accompagne d'aucune augmentation du taux de noradrénaline circulante est en accord avec les résultats précédemment observés par Skinner et Gilmore⁶ chez le chien.

Nous avons précédemment montré⁷ une libération de noradrénaline par l'éphédrine à partir des parois vasculaires *in vitro*, l'intensité du phénomène restant cependant très faible en regard des réserves tissulaires globales. Or, chez l'animal entier, cette mobilisation ne peut pas être mise en évidence et pour expliquer cette différence on peut émettre l'hypothèse que, dans ce cas, la quantité de noradrénaline libérée est trop faible pour augmenter d'une manière significative la teneur en noradrénaline circulante ou que cette noradrénaline libre subit de la part de certains tissus une refixation ou une dégradation rapide. Une autre explication, avancée par Skinner et Gilmore⁶ est que la noradrénaline libérée par l'éphédrine ne parvient pas dans la circulation par suite de son utilisation par les récepteurs adrénergiques. En effet après blocage des récepteurs adrénergiques par administration simultanée de phénoxybenzamine et de dichloroisoprotérol, ces auteurs ont observé, chez le chien, une augmentation de la teneur en noradrénaline circulante sous l'influence de l'éphédrine. Nos résultats, obtenus après traitement par la seule phénoxybenzamine qui, à la dose utilisée, inhibe les réponses pressives provoquées par l'éphédrine, ne montrent pas de modifications significatives des taux de la noradrénaline ^3H circulante, aortique ou cardiaque, sous l'influence de l'éphédrine. Par contre l'administration de la seule phénoxybenzamine entraîne une augmentation significative du taux de noradrénaline ^3H plasmatique : ce dernier phénomène a déjà été précédemment signalé chez le chien¹⁴.

Au niveau du cœur, les teneurs en noradrénaline ^3H ne sont pas significativement altérées 3 min après l'administration intraveineuse de 15 mg/kg de chlorhydrate de L'éphédrine. 30 min après l'injection de cette même dose, on voit apparaître un certain taux de déplétion de la noradrénaline ^3H cardiaque mais la différence observée est peu significative. Deux heures après l'administration d'une simple dose de DL éphédrine, Potter et Axelrod⁵ observent une diminution significative du taux de la noradrénaline ^3H au niveau du cœur de Rat. De cet ensemble de faits, on peut déduire que l'action de l'éphédrine sur la libération de la noradrénaline cardiaque est un phénomène durable qui ne peut être nettement mis en évidence qu'après un certain temps et qui persiste après la cessation de l'action physiologique du produit. L'intensité de la

déplétion observée reste cependant faible par rapport aux réserves tissulaires et n'est pas accentuée par augmentation de la dose d'éphédrine de 15 à 45 mg/kg.

L'action de la tyramine sur la teneur en noradrénaline cardiaque a fait l'objet de nombreux travaux^{2, 3, 5} qui ont montré que cette substance exerce une action déplétrice importante. Si l'on compare l'intensité de la déplétion cardiaque en noradrénaline ³H obtenue après éphédrine ou tyramine, administrées dans les mêmes conditions, on constate que la diminution du taux de noradrénaline ³H cardiaque est 3 fois plus importante avec la tyramine qu'avec l'éphédrine. Cette différence est peut être reliée au métabolisme de la substance administrée. La tyramine est en effet transformée en octopamine¹⁵ qui prend la place de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques¹⁶⁻¹⁷ et la déplétion en noradrénaline est compensée par une incorporation d'octopamine.¹⁸ Pour ce qui est de l'éphédrine, on ne connaît pas à l'heure actuelle les possibilités d'incorporation de cette substance au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques.

Au niveau de l'aorte, on n'observe pas de variations significatives des teneurs en noradrénaline ³H, 3 ou 30 min après une administration unique d'éphédrine. Après répétition des doses, on remarque une augmentation de ces valeurs particulièrement nette avec l'utilisation de la plus forte dose d'éphédrine. La phénoxybenzamine provoque également une élévation des teneurs en noradrénaline ³H de l'aorte mais cette élévation peut être attribuée à celle, concomitante, des taux plasmatiques: en effet, par suite de l'importance du volume extracellulaire de l'aorte, les concentrations plasmatiques influent sur les valeurs observées dans cet organe.

Après administrations répétées d'éphédrine à des doses (5 mg/kg) qui provoquent l'apparition du phénomène de tachyphylaxie, on n'observe pas de diminution significative des teneurs cardiaques ou aortiques en noradrénaline ³H. La tachyphylaxie à l'éphédrine ne peut donc pas être attribuée à une déplétion de noradrénaline tissulaire ou tout au moins, l'intensité de cette déplétion est trop faible pour pouvoir être mise en évidence. Ces résultats diffèrent de ceux qui ont été obtenus avec la tyramine pour laquelle on a pu observer une diminution progressive du taux de la noradrénaline cardiaque au cours du phénomène de tachyphylaxie.¹⁹

En conclusion, un certain nombre de faits permettent d'attribuer à la noradrénaline un rôle dans le déterminisme de l'action cardiovasculaire de l'éphédrine: la réduction de son action pressive chez l'animal résépiné,¹ la mise en évidence d'une mobilisation de noradrénaline à partir des parois vasculaires,⁷ l'action déplétrice observée sur la noradrénaline cardiaque, permettent de penser que la noradrénaline joue un rôle dans le mécanisme d'action de cette substance. Mais le problème qui reste posé est de savoir dans quelle mesure la libération de noradrénaline est responsable des actions de l'éphédrine: la possibilité d'une action directe propre à la substance, n'est pas exclue. La quantité de noradrénaline libérée, reste très faible comparativement aux réserves tissulaires globables mais les effets de cette noradrénaline peuvent être potentialisés en présence d'éphédrine. En effet il semble que la refixation au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques soit le mécanisme essentiel de l'inactivation de la noradrénaline.²⁰ L'intensité et la durée de la réponse de l'organe effecteur sont reliées à la concentration et à la durée de présence de la noradrénaline au voisinage des récepteurs. La réponse physiologique ne dépend pas seulement de la quantité de noradrénaline libérée mais aussi du degré de refixation dans les terminaisons nerveuses sympathiques. Or l'éphédrine, qui possède une action inhibitrice puissante sur la fixation de

la noradrénaline¹³ est susceptible d'empêcher la refixation des amines libérées, permettant ainsi une augmentation de la noradrénaline libre et active au voisinage des zones réceptrices.

Cette action inhibitrice de l'éphédrine sur la fixation des amines peut intervenir dans l'explication du phénomène de tachyphylaxie: l'éphédrine restant fixée au niveau de la membrane neuronale serait susceptible de s'opposer à la pénétration de l'éphédrine administrée ultérieurement, empêchant ainsi son action. Cette action sur la perméabilité de la membrane neuronale peut être comparée à celle de la cocaine qui, comme l'éphédrine, possède une action inhibitrice sur la fixation de la noradrénaline¹³ et qui est connue pour diminuer les actions physiologiques de l'éphédrine.

RÉSUMÉ

La libération spontanée de la noradrénaline ³H à partir du cœur et de l'aorte du rat, étudiée au cours de la première heure qui suit l'administration de noradrénaline ³H, s'effectue selon des modalités différentes pour le cœur et l'aorte. L'action de l'éphédrine sur cette libération est étudiée dans différentes conditions:

(1) trois minutes après une injection intraveineuse d'éphédrine (15 mg/kg) on n'observe aucune diminution des teneurs en noradrénaline ³H du cœur ou de l'aorte et les taux de noradrénaline ³H circulante ne sont pas augmentés;

(2) trente minutes après l'injection de la même dose, une diminution non significative des teneurs en noradrénaline ³H est observée au niveau du cœur;

(3) l'augmentation de la dose d'éphédrine de 15 à 45 mg/kg ne provoque pas d'accentuation de la déplétion cardiaque;

(4) la tachyphylaxie observée vis-à-vis des réponses pressives consécutives à des injections répétées d'éphédrine n'est pas reliée à une diminution significative des taux de la noradrénaline ³H cardiaque ou aortique;

(5) l'action libératrice de l'éphédrine sur la noradrénaline ³H ne peut pas être mise en évidence après traitement par la phénoxybenzamine, qui possède une action propre sur la libération de la noradrénaline ³H;

(6) la comparaison, des effets de l'éphédrine et de la tyramine sur la teneur en noradrénaline ³H cardiaque montre une action déplétrice 3 fois plus importante avec la tyramine;

(7) le rôle de la noradrénaline dans le déterminisme des actions cardiovasculaires de l'éphédrine est discuté.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. H. BURN et M. J. RAND, *J. Physiol. Lond.* **144**, 314 (1958).
2. R. KUNTZMAN et M. M. JACOBSON, *J. Pharmac.* **144**, 399 (1964).
3. B. BHAGAT et J. GILLIAM, *J. Pharmac.* **150**, 41 (1965).
4. M. J. DAVEY et J. B. FARMER, *J. Pharm. Pharmac.* **15**, 178 (1963).
5. L. T. POTTER et J. AXELROD, *J. Pharmac.* **140**, 199 (1963).
6. N. S. SKINNER et J. P. GILMORE, *Archs int. Pharmacodyn. Ther.* **151**, 159 (1964).
7. G. VALETTE, Y. COHEN et J. BRALET, *Biochem. Pharmac.* **15**, 177 (1966).
8. L. G. WHITBY, J. AXELROD et H. WEIL-MALHERBE, *J. Pharmac.* **132**, 193 (1961).
9. G. HERTTING et J. AXELROD, *Nature, Lond.* **192**, 172 (1961).
10. S. ROSELL, I. J. KOPIN et J. AXELROD, *Am. J. Physiol.* **205**, 317 (1963).
11. L. T. POTTER et J. AXELROD, *Nature, Lond.* **194**, 581 (1962).
12. R. MONTANARI, E. COSTA, M. A. BEAVEN et B. B. BRODIE, *Life Sci.* **4**, 232 (1963).
13. J. BRALET, Y. COHEN et G. VALETTE, *Biochem. Pharmac.* **15**, 793 (1966).

14. R. A. MILLAR, E. B. KEENER et B. G. BENFEY, *Br. J. Pharmac. Chemother.* **14**, 9, (1959).
15. A. CARLSSON et B. WALDECK, *Acta Pharmac. tox.* **20**, 371 (1963).
16. J. E. FISHER, W. D. HORST et I. J. KOPIN, *Br. J. Pharmac. Chemother.* **24**, 477 (1965).
17. J. M. MUSACCHIO, I. J. KOPIN et V. K. WEISE, *J. Pharmac.* **148**, 22, (1965).
18. G. R. PÖCH et I. J. KOPIN, *Biochem. Pharmac.* **15**, 210 (1966).
19. L. T. POTTER, J. AXELROD et I. J. KOPIN, *Biochem. Pharmac.* **11**, 254 (1962).
20. H. THOENEN, A. HÜRLIMANN et W. HAEFELY, *J. Pharmac.* **143**, 57 (1964).