

DISTRIBUTION TISSULAIRE DE L'EPHEDRINE ET DE LA PARAHYDROXYEPHEDRINE CHEZ LE RAT NORMAL OU SYMPATHECTOMISE PAR LA 6- HYDROXYDOPAMINE

C. JACQUOT, J. BRALET,* Y. COHEN et G. VALETTE

4 Av. de l'Observatoire, 75 Paris 6^e, I.N.S.E.R.M. et Faculté de Pharmacie de Paris

(Received 19 March 1971; accepted 8 November 1971)

Abstract—The tissular distribution of [¹⁴C]ephedrine and its metabolite *p*-hydroxyephedrine appearing *in situ* or injected directly was studied 5 hr after the amine's injection, in two groups of rats, one of which had received 6-hydroxydopamine (20 mg/kg, 8 hr before). The results were compared with [³H]norepinephrine distribution, in the same conditions.

The ephedrine content of heart, spleen, liver, gut, muscle, brain and plasma was not altered by the treatment, but, in the lung and adrenal, ephedrine was increased.

The *p*-hydroxyephedrine, formed *in situ*, was decreased in the heart, spleen, lung and liver; an increase was observed in the plasma and adrenal. This result was in agreement with norepinephrine distribution in the 6-hydroxydopamine-treated rats. The modifications, in the tissular distribution of *p*-hydroxyephedrine, were not the fact of an action of 6-hydroxydopamine on the hydroxylation of ephedrine.

The results with the injected *p*-hydroxyephedrine were similar to the data obtained with the metabolite formed *in situ*.

Our findings indicate that *p*-hydroxyephedrine has a distribution close to the norepinephrine distribution, unlike ephedrine which has a different distribution.

LA LOCALISATION intraneuronale des amines sympathomimétiques est une donnée importante à considérer dans l'étude du mode d'action de ces substances. Plusieurs méthodes permettent d'aborder ce phénomène; la première, utilisant le fractionnement en gradient de densité de broyats cellulaires^{1,2} permet de déterminer la teneur en amines des différents organites cellulaires et, en particulier, des granules.³ La seconde méthode utilise la stimulation électrique de préparations isolées comportant un nerf sympathique relié à l'organe effecteur telle la préparation nerf splénique-rate isolée⁴ ou la préparation nerf mésentérique-colon isolé.⁵ Une dernière méthode repose sur la propriété qu'ont les nerfs sympathiques de capter la noradrénaline exogène apportée par le sang ou par un liquide perfusant l'organe riche en terminaisons adrénergiques⁶ mais en tenant compte toutefois de la possibilité d'une fixation et d'une localisation extraneuronale de la catécholamine. Aussi, la diminution de la seule captation neuronale, observée à la suite de la sympathectomie chirurgicale, constitue-t-elle un argument en faveur d'une localisation spécifique de la noradrénaline à l'intérieur des nerfs.⁷

La 6-hydroxydopamine est un agent chimique qui, injecté à l'animal, produit une "sympathectomie" réversible⁸ et par là même une déplétion quasi totale des catécholamines endogènes persistant pendant plusieurs semaines chez l'animal adulte.^{9,10}

* Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, Laboratoire de Physiologie Pharmaceutique, 21 Dijon.

Il nous a paru intéressant, chez des rats traités par cette drogue, d'étudier comparativement à la distribution tissulaire de la noradrénaline, celle de l'éphédrine et du principal métabolite de celle-ci, la parahydroxyéphédrine.¹¹

Cependant, afin de lever une éventuelle objection, relative à une action inhibitrice de la 6-hydroxydopamine sur la biosynthèse de la parahydroxyéphédrine, nous avons étudié l'hydroxylation de l'éphédrine chez des rats traités par l'agent sympathectomisant. De plus, nous avons comparé les résultats de la distribution obtenue avec la parahydroxyéphédrine formée *in vivo* que nous appellerons endogène, à ceux qui résultent de l'administration d'une dose de parahydroxyéphédrine, dite exogène.

METHODES

1. Distribution tissulaire

Nous avons utilisé des rats mâles Charles-River d'un poids moyen de 250 g.

La noradrénaline ³H (5 c/mM, N.E.N.) a été administrée par voie i.v. à la dose de 1 µg/kg; l'éphédrine ¹⁴C (16,9 mc/mM, C.E.N. Saclay) et la parahydroxyéphédrine ³H (40 c/mM, C.E.N. Saclay) ont été injectées par voie i.p. à la dose de 1 mg/kg.

Les animaux du groupe "traité" reçoivent, d'autre part, la 6-hydroxydopamine (SIGMA) à la dose de 20 mg/kg par voie i.v. 8 hr avant l'injection parentérale des amines. Les animaux, dans leur ensemble, sont sacrifiés 5 hr après l'administration de la dernière substance.

2. Détermination des amines radioactives dans les tissus

Les tissus, prélevés et essorés au moyen de papier filtre, sont pesés, puis broyés dans 10 ml. d'acide perchlorique 0,4 N. additionné de bisulfite de sodium (0,5 pour cent) et d'EDTA disodique (0,5 pour cent). L'homogénat est ensuite centrifugé.

(a) *Séparation de la noradrénaline ³H.* Les catécholamines sont extraites des tissus par chromatographie sur colonnes d'alumine.¹² L'adsorption des catécholamines est réalisée dans des colonnes de verre de 9 mm de diamètre, 300 mm de hauteur, étirées à leur partie inférieure et obturées par un tampon de laine de verre.

A 700 mg d'alumine, Woelm (grade 1) préparée par lavages successifs au moyen d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis rinçage par de l'eau distillée et séchage à 75°, on ajoute successivement 5 ml d'une solution d'acétate de sodium 0,2 M ajustée à pH 8,4 et les extraits perchloriques d'organes amenés à pH 8,4 par addition d'une solution de carbonate de sodium 5 et 0,5 N.

Les colonnes sont lavées par 5 ml d'eau distillée et les catécholamines sont élues par 5 ml d'acide chlorhydrique 0,2 N. (rendement 85 ± 5 pour cent).

Un ml de l'élut est additionné de 15 ml de liquide scintillant; la radioactivité (noradrénaline et métabolites dihydroxylés désaminés) est mesurée au moyen d'un compteur à scintillation liquide Packard 3380.

La différenciation entre la noradrénaline et ses métabolites dihydroxylés désaminés est effectuée selon la technique de Crout.¹³ Les valeurs obtenues, corrigées du rendement de la méthode d'extraction (40 ± 4) sont retranchées de celles qui sont évaluées précédemment (noradrénaline + métabolites dihydroxylés désaminés).

(b) *Détermination de l'éphédrine ¹⁴C et de la parahydroxyéphédrine radioactive.* L'éphédrine est extraite des tissus par le benzène alcalin,¹⁴ alors que son principal métabolite, la parahydroxyéphédrine, restée dans la phase aqueuse, est séparée par l'alcool isoamylique.

Un ml d'extrait perchlorique tissulaire additionné de 0,2 ml de soude est agité pendant 15 min avec 3 ml de benzène lavé. L'extraction est répétée deux fois. La radioactivité de chaque extrait benzénique est mesurée par scintillation liquide. Le rendement moyen de l'extraction est de 90 pour cent.

La phase aqueuse, dépourvue de benzène est ensuite lavée et amenée à pH 9,5 par addition d'acide chlorhydrique; la parahydroxyéphédrine est extraite par 6 ml d'alcool isoamylique. L'opération est répétée deux fois; dans ces conditions le rendement de la méthode atteint 95 \pm 5 pour cent.

Quatre ml d'alcool isoamylique sont ajoutés à 12 ml de liquide scintillant contenant 3 ml d'éthanol.

3. Expression des résultats

Les taux tissulaires de noradrénaline ^3H sont exprimés en pg/g, ceux de l'éphédrine ^{14}C ou de la parahydroxyéphédrine radioactive sont exprimés en ng/g.

Chaque valeur représente la moyenne de cinq expériences distinctes, les résultats sont affectés de l'erreur à craindre sur la moyenne, Sm.

4. Métabolisme de l'éphédrine ^{14}C

Les animaux témoins reçoivent l'éphédrine ^{14}C par voie intrapéritonéale à la dose de 1 mg/kg; les urines sont collectées pendant 40 hr en deux fractions distinctes correspondant aux intervalles de 0-18 hr. et 18-40 hr.

Les animaux traités reçoivent, comme précédemment la 6-hydroxydopamine (20 mg/kg) par voie intraveineuse, 8 hr avant l'administration parentérale d'éphédrine ^{14}C (1 mg/kg).

Sur chacun des échantillons urinaires, on mesure la radioactivité excrétée pendant le temps d'expérience.

Une partie aliquote des urines est additionnée à une partie de tampon acéto-acétique à pH 5. Ce mélange étant traité pendant 24 hr à 37° par le suc d'escargot (*Helix pomatia*), la réaction enzymatique est arrêtée par 0,1 ml d'acide perchlorique à 70 pour cent. Les urines sont ensuite neutralisées par du carbonate de potassium en poudre. L'urine traitée (0,050 ml) est chromatographiée sur papier Whatman no. 2. Le solvant de migration présente la composition suivante: isobutanol (Prolabo), 100 ml; acide formique (Carlo Erba), 10 ml; eau distillée, 10 ml.

Les métabolites de l'éphédrine, migrant sur le papier sont identifiés au moyen de substances de référence déposées en même temps que l'urine sur le chromatogramme.

Après une migration descendante de 12 hr, le chromatogramme est découpé en bandes de 1 cm; chaque morceau de papier est élué par 18 ml de liquide scintillant de composition suivante: P.P.O., 4 g; diméthyl POPOP, 0,1 g; éthanol, 500 ml; toluène, 1000 ml.

La radioactivité des différentes aires est exprimée en pour cent de celle qui est retrouvée sur l'ensemble du papier.

RESULTATS

1. Distribution tissulaire de la noradrénaline ^3H

Le Tableau 1 rassemble les résultats relatifs à la répartition tissulaire de la noradrénaline ^3H chez des animaux témoins ou traités par la 6-hydroxydopamine.

TABLEAU 1. DISTRIBUTION TISSULAIRE DE LA NORADRÉNALINE ^3H , 5 hr APRÈS L'ADMINISTRATION DE L'AMINE À DES RATS TÉMOINS ET À DES RATS TRAITÉS PAR LA 6-HYDROXYDOPAMINE (20 mg/kg, i.v.)

Tissus	Noradrénaline ^3H (pg/g ou ml)		
	Témoins	Traités	P
Coeur	3624 \pm 560	239 \pm 37	†
Rate	514 \pm 36	70 \pm 15	†
Intestin	401 \pm 57	120 \pm 21	†
Foie	146 \pm 18	61 \pm 15	†
Poumon	139 \pm 18	34 \pm 21	†
Surrénale	1167 \pm 97	1012 \pm 197	
Rein	198 \pm 25	118 \pm 30	
Muscle	53 \pm 7	43 \pm 15	
Plasma	6,8 \pm 0,9	23,8 \pm 7,1	

* $0,05 > P > 0,01$.

† $P \leq 0,01$.

Le taux de noradrénaline exogène des organes se trouve profondément modifié par le traitement à la 6-hydroxydopamine: ce taux diminue, en effet, de 15 fois dans le cœur, de sept fois dans la rate et seulement de deux à quatre fois dans le poumon, l'intestin ou le foie.

Dans les glandes surrénales, les reins, le muscle squelettique, nous n'avons pas observé de différence significative dans l'accumulation de la noradrénaline ^3H pour les deux séries d'animaux.

En revanche, dans le plasma, le taux de noradrénaline ^3H qui est chez les animaux témoins de 6,8 pg/ml en moyenne, augmente significativement après traitement des animaux par la 6-hydroxydopamine pour atteindre 23,8 pg/ml.

2. Métabolisme de l'éphédrine en présence de 6-hydroxydopamine

Nous avons étudié le métabolisme de l'éphédrine en présence de 6-hydroxydopamine, afin de vérifier que la diminution éventuelle du taux tissulaire de parahydroxyéphédrine formée *in vivo* n'est pas due à une action directe de la 6-hydroxydopamine sur la biosynthèse de ce métabolite.

Entre 0 et 18 hr, l'excrétion urinaire de la radioactivité est en moyenne de 69 pour cent chez les animaux témoins, alors qu'elle est environ de 86 pour cent dans le cas des animaux traités par la 6-hydroxydopamine.

Entre 18 et 40 hr, l'excrétion urinaire du radioélément est d'environ 7 pour cent pour les deux séries d'animaux.

Le total entre 0 et 40 hr est donc de 76 pour cent pour les animaux témoins et de 92,5 pour cent pour les animaux traités par le dérivé de la dopamine et les différences observées entre les deux séries d'animaux témoins ou traités sont statistiquement significatives pour $P = 0,05$.

L'intensité du métabolisme de l'éphédrine ^{14}C , après le traitement des rats par la 6-hydroxydopamine ne semble pas être modifiée. La Fig. 1 et la Fig. 2 nous montrent

TABLEAU 2. DISTRIBUTION DE LA RADIOACTIVITÉ URINAIRE DE L'ÉPHÉDRINE-¹⁴C CHEZ LES RATS TÉMOINS OU TRAITÉS PAR LA 6-HYDROXYDOPAMINE (20 mg/kg)

Traitements des animaux		Nature des métabolites en % de la radioactivité		
		Ephédrine	OH-éphédrine	Dérivés acides
Témoins	0-18 hr	57,9 ± 5,6	30,8 ± 3,9	7,7 ± 0,1
	18-40 hr	20,7 ± 1,8	55,7 ± 6,6	18,8 ± 7,7
6-OH-dopamine	0-18 hr	55,5 ± 4,7	31,0 ± 6,4	9,1 ± 0,2
	18-40 hr	28,0 ± 8,6	53,0 ± 8,2	15,9 ± 0,3

les résultats obtenus pour un animal témoin ou traité après chromatographie de son urine. Ainsi, pour cinq animaux, on retrouve en moyenne 31 pour cent de parahydroxyéphédrine (pic B) dans les urines des 18 premières hr des deux séries d'animaux. La proportion d'éphédrine (pic C) est de 58 pour cent pour les animaux témoins et de 56 pour cent pour les animaux traités, alors que les métabolites acides (acide benzoïque et acide hippurique, pic D) représentent 7,7 pour cent pour les animaux témoins et 9,1 pour cent pour les rats prétraités par la 6-hydroxydopamine (Tableau 2).

Dans les urines des 18 premières hr (Fig. 1) les différences observées pour les taux d'éphédrine et de ses métabolites ne diffèrent jamais significativement de ceux que l'on trouve chez les animaux traités par le dérivé de la dopamine.

Sur les prélèvements effectués entre 18 et 40 hr (Fig. 2), les résultats obtenus offrent les mêmes caractéristiques. Ainsi la parahydroxyéphédrine augmente également dans les deux séries d'animaux (56 pour cent en moyenne pour les témoins et 53 pour les animaux traités). La proportion d'éphédrine diminue pour sa part dans les deux séries d'animaux: on ne retrouve qu'environ 21 pour cent pour les rats témoins et 28 pour cent pour les traités. Les taux des dérivés acides doublent entre 18 et 40 hr dans les deux séries d'animaux (19 et 16 pour cent).

3. Distribution tissulaire de l'éphédrine ¹⁴C et de son métabolite, la parahydroxyéphédrine ¹⁴C

L'éphédrine ¹⁴C se métabolise après 5 hr en parahydroxyéphédrine ¹⁴C. Le Tableau 3 montre les résultats obtenus pour la répartition des deux amines dans les tissus des animaux témoins et traités par la 6-hydroxydopamine.

Le traitement des animaux par la 6-hydroxydopamine n'apporte pas de modifications quantitatives dans la distribution de l'éphédrine ¹⁴C dans le cœur, le foie, l'intestin, le rein, le cerveau, la rate et le muscle squelettique.

Dans les poumons et les surrénales, les taux d'aminoacide qui sont respectivement de 143 et 80 ng/g augmentent après traitement des rats par la 6-hydroxydopamine; 236 ng/g pour les poumons et 156 ng/g pour les glandes surrénales.

A l'opposé, la distribution de la parahydroxyéphédrine ¹⁴C, formée chez l'animal à la suite de l'administration d'éphédrine ¹⁴C est modifiée par la présence de 6-hydroxydopamine. Le cœur, la rate, les poumons et le foie fixent environ deux fois moins d'aminoacide chez les rats traités que chez les animaux témoins. Cette diminution de la rétention tissulaire de l'aminoacide phénolique retentit sur le plasma en augmentant

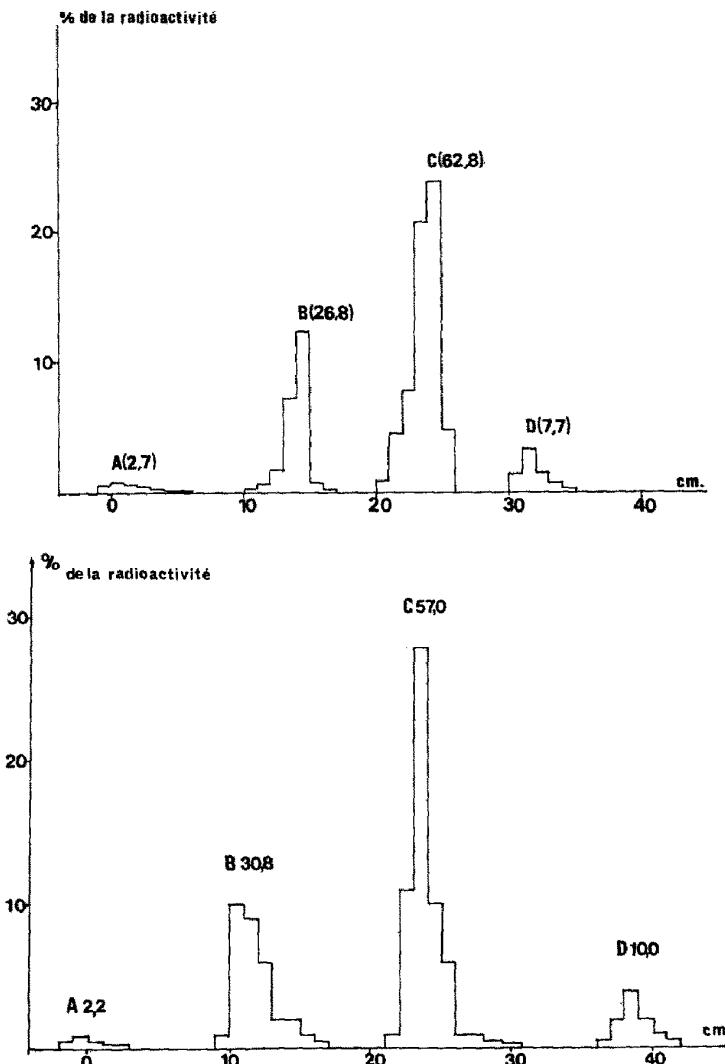


FIG. 1. Histogramme obtenu d'après la chromatographie de l'urine des 18 hr hydrolysée par la glucururonidase.

Figure supérieure: animal témoin ayant reçu 1 mg/kg i.p. d'éphédrine¹⁴C.

Figure inférieure: animal traité par 20 mg/kg de 6-hydroxydopamine par voie i.v. 8 hr avant l'administration i.p. d'éphédrine¹⁴C (1 mg/kg).

en abscisses: longueur de migration.

en ordonnées: radioactivité en %.

pic A: dépôt; pic B: parahydroxyéphédrine; pic C: éphédrine; pic D: metabolites acides.

significativement la concentration du métabolite de l'éphédrine dans ce dernier tissu.

Le taux de parahydroxyéphédrine¹⁴C, dans l'intestin, les reins et le muscle squeletique, n'est pas modifié dans les deux séries d'animaux alors que dans les glandes surrénales, celui-ci est augmenté d'un manière statistiquement significative chez les animaux traités par le dérivé de la dopamine.

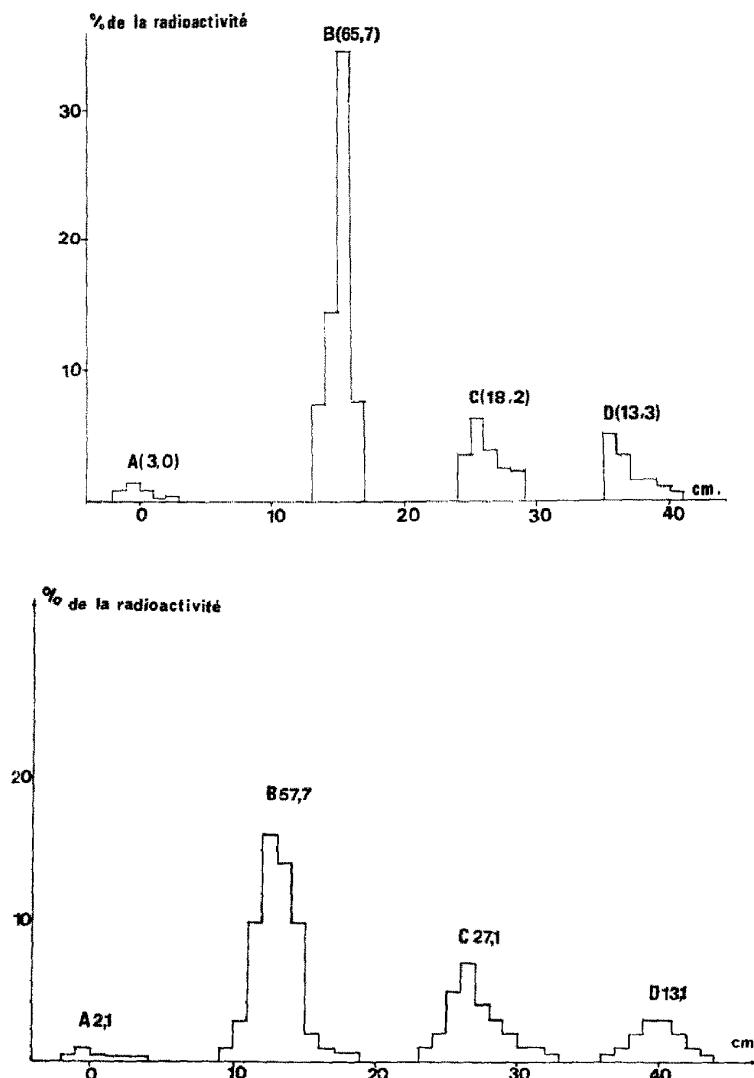


FIG. 2. Histogramme obtenu d'après la chromatographie de l'urine de 40 hr hydrolysée par la glucuronidase.

Figure supérieure: animal témoin 1 mg/kg i.p. d'éphédrine ^{14}C .

Figure inférieure: animal traité par 20 mg/kg de 6-hydroxydopamine par voie i.v. 8 hr avant l'administration i.p. d'éphédrine ^{14}C (1 mg/kg).

en abscisses: longueur de migration.

en ordonnées: radioactivité en %.

pic A: dépôt; pic B: parahydroxyéphédrine; pic C: éphédrine; pic D: metabolites acides.

4. Distribution tissulaire de la parahydroxyéphédrine ^3H

Le prétraitement des rats par la 6-hydroxydopamine diminue significativement le taux de parahydroxyéphédrine ^3H du cœur, des poumons et de la rate (Tableau 4). Au

TABLEAU 3. DISTRIBUTION TISSULAIRE DE L'ÉPHÉDRINE ^{14}C ET DE SON MÉTABOLITE, 5 hr APRÈS ADMINISTRATION DE L'ÉPHÉDRINE ^{14}C CHEZ DES RATS TÉMOINS OU "SYMPATHECTOMISÉS" PAR LA 6-HYDROXY-DOPAMINE

Tissus	Ephédrine ^{14}C (ng/g)			OH-éphédrine ^{14}C (ng/g)		
	Témoins	Traités	P	Témoins	Traités	P
Plasma	20 \pm 2	20 \pm 3		4 \pm 0,8	6 \pm 0,6	*
Muscle	30 \pm 4	42 \pm 7		10 \pm 0,8	8 \pm 1	
Cœur	39 \pm 0,6	49 \pm 5		52 \pm 0,5	15 \pm 1	†
Cerveau	57 \pm 6	80 \pm 8		5 \pm 1	8 \pm 0,9	
Surrénale	80 \pm 11	156 \pm 20	†	70 \pm 10	136 \pm 25	*
Rate	101 \pm 13	94 \pm 8		45 \pm 8	18 \pm 3	†
Intestin	116 \pm 21	146 \pm 35		29 \pm 4	23 \pm 2	
Poumon	143 \pm 15	236 \pm 21	†	32 \pm 3	17 \pm 0,5	†
Foie	186 \pm 5	195 \pm 21		513 \pm 63	235 \pm 46	†
Rein	365 \pm 37	375 \pm 30		26 \pm 5	30 \pm 3	

* 0,05 > P > 0,01.

† P $\leq 0,01$.

contraire, les taux rénal, hépatique, intestinal et plasmatique sont plus élevés chez les animaux traités que chez les rats témoins. Dans le cerveau, les surrénales et le muscle squelettique, il n'existe pas de modifications quantitatives de la répartition de la para-hydroxyéphédrine ^3H dans les deux séries d'animaux (témoins et traités).

TABLEAU 4. DISTRIBUTION TISSULAIRE DE LA PARA-HYDROXYÉPHÉDRINE ^3H , APRÈS 5 hr CHEZ DES RATS TÉMOINS ET "SYMPATHECTOMISÉS" PAR LA 6-HYDROXY-DOPAMINE

Tissus	OH-éphédrine ^3H (ng/g)		
	Témoins	Traités	P
Cœur	122 \pm 16	73 \pm 3	*
Rate	134 \pm 11	70 \pm 3	†
Poumon	72 \pm 2	59 \pm 2	*
Surrénale	451 \pm 87	452 \pm 50	
Muscle Strié	66 \pm 6	64 \pm 5	
Cerveau	48 \pm 2	55 \pm 1	
Foie	569 \pm 51	1215 \pm 164	†
Intestin	72 \pm 6	116 \pm 9	†
Rein	48 \pm 3	85 \pm 5	†
Plasma	30 \pm 2	78 \pm 3	†

* 0,05 > P > 0,01.

† P $\leq 0,01$.

DISCUSSION

La 6-hydroxydopamine produit une sympathectomie chimique réversible qui est objectivée par une destruction subcellulaire des terminaisons nerveuses⁸ et par une disparition de la fluorescence des catécholamines endogènes induite par le formaldéhyde.^{10,15} La destruction des nerfs a pour corollaire une diminution très importante de la noradrénaline dans le cœur,^{9,10,16,17} la rate,¹⁰ la membrane nictitante,¹⁸ le cerveau^{17,19} et l'intestin.¹⁰ Le rapport existant entre la teneur en noradrénaline endogène d'un organe et sa capacité de fixer le médiateur physiologique exogène²⁰ peut expliquer la sensibilité des tissus riches en terminaisons adrénnergiques à un traitement altérant le fonctionnement physiologique. Ainsi, la sympathectomie chirurgicale ou immunologique (anti sérum Nerve Growth Factor) produit une diminution importante de l'accumulation de la noradrénaline ³H dans les principaux organes innervés par le système sympathique.²¹

La distribution tissulaire de la noradrénaline radioactive, en présence de 6-hydroxydopamine, dans nos conditions expérimentales, nous conduit à des conclusions similaires au sujet de la validité de ce traitement chimique. Nos résultats confirment, par ailleurs, ceux qu'ont obtenus de nombreux auteurs tant *in vivo* qu'*in vitro* pour la captation de la noradrénaline exogène.^{9,15,22-24}

Cependant, toutes les données expérimentales ne convergent pas vers l'idée qu'une sympathectomie chronique entraîne nécessairement une abolition quasi complète de la captation et de la rétention des catécholamines exogènes. Ainsi la fixation de la noradrénaline ¹⁴C est plus importante dans les glandes salivaires énervées du Chat, que dans les mêmes organes de l'animal témoin.²⁵ Certaines observations ont montré qu'il existe un autre lieu de fixation de la noradrénaline et que celui-ci serait extraneuronale.²⁶⁻²⁸ D'autres travaux ont prouvé que la noradrénaline, perfusée à forte concentration dans les coronaires d'animaux sympathectomisés par la 6-hydroxydopamine, s'accumule dans le myocarde uniquement dans des sites de fixation extraneuronaux.²⁹

La distribution tissulaire de l'éphédrine n'est pas non plus modifiée par la sympathectomie consécutive à l'administration de la 6-hydroxydopamine. Ce résultat peut être considéré comme une preuve directe pour cette amine d'une localisation extraneuronale prédominante. Cette hypothèse est par ailleurs, confirmée par deux faits expérimentaux; 1. L'ordre selon lequel les organes se rangent, quant à leur affinité, est différent de celui que l'on observe pour la noradrénaline: dans ce dernier cas, en effet, les organes qui possèdent une innervation adrénnergique importante comme le cœur ou la rate, fixent une forte quantité de noradrénaline exogène, au contraire, le cœur et la rate ne captent que de faibles quantités de l'éphédrine. 2. Des expériences de stimulation de la chaîne sympathique du rat, *in vivo*^{30,31} ont montré que l'éphédrine n'est pas libérée dans le plasma sous l'effet de l'excitation électrique des nerfs, alors que son métabolite, la parahydroxyéphédrine se comporte comme un faux médiateur adrénnergique.³²

Ce résultat est confirmé par notre présente étude qui montre que le métabolite de l'éphédrine présente une répartition tissulaire considérablement modifiée en présence de 6-hydroxydopamine. Cette diminution de la teneur en parahydroxyéphédrine des tissus est parallèle à celle des organes qui fixent moins de noradrénaline exogène en présence de l'agent sympathectomisant. La modification du taux tissulaire de parahydroxyéphédrine ¹⁴C ne peut être attribuée à une action inhibitrice de la 6-hydroxydopamine sur la synthèse hépatique de l'amino phénolique.³³ Au contraire, l'intensité

du métabolisme de l'éphédrine n'est pas altérée par l'agent sympathectomisant, seule l'excrétion de la radioactivité est augmentée, ce qui laisse penser que la parahydroxyéphédrine formée, ne peut plus être fixée dans les structures qui, normalement retiennent de façon durable le métabolite de l'éphédrine. Cependant, la teneur des tissus en parahydroxyéphédrine chez les animaux sympathectomisés est plus faible lorsque l'amino acide est formée *in situ* que lorsque celle-ci est administrée directement par voie parentérale. On peut penser que la parahydroxyéphédrine, administrée par voie parentérale, atteint un taux extracellulaire suffisant pour augmenter la fixation extra-neuronale de l'amino acide au détriment de sa captation neuronale;³⁴ or, l'accumulation extraneuronale de l'amino acide³⁰ comme celle de la noradrénaline,²⁹ *in vitro*, n'est pas modifiée par la sympathectomie chimique.

Cependant, l'identité globale des résultats obtenue quant à la distribution tissulaire de la parahydroxyéphédrine ¹⁴C (endogène) et ³H (exogène) démontre que le métabolite de l'éphédrine présente une localisation subcellulaire analogue à celle du médiateur physiologique.

Résumé—La distribution tissulaire de l'éphédrine ¹⁴C et de son métabolite la *p*-hydroxyéphédrine formée *in situ* (endogène) ou administrée directement (exogène) est évaluée, comparativement à celle de la noradrénaline ³H, 5 hr après administration de ces différentes amines à deux lots de rats dont l'un est traité au préalable par la 6-hydroxy-dopamine à la dose de 20 mg/kg.

Le traitement ne modifie pas le taux tissulaire de l'éphédrine dans l'ensemble des organes étudiés (coeur, rate, foie, intestin, muscle strié, cerveau et plasma) à l'exception du poumon et de la surrénales où le taux d'amino acide est augmenté.

La *p*-hydroxyéphédrine "endogène" présente, pour les animaux traités, un taux tissulaire abaissé dans le cœur, la rate, le poumon et le foie; en revanche on note une augmentation du métabolite de l'éphédrine dans le plasma et la surrénales. Ces modifications de la distribution de l'amino acide sont analogues à celle que l'on mesure dans le cas de la noradrénaline radioactive; elle ne résulte pas d'une action inhibitrice de la 6-hydroxydopamine sur le métabolisme de l'éphédrine.

La *p*-hydroxyéphédrine, administrée directement (exogène), présente une répartition tissulaire qui confirme les résultats précédemment décrits pour ce corps formé *in situ* (endogène).

L'ensemble de nos résultats semble indiquer que la *p*-hydroxyéphédrine, à l'inverse de l'éphédrine, présente une localisation subcellulaire analogue à celle de la noradrénaline.

Remerciements—Nous tenons à remercier Monsieur Pichat (C. E. N. Saclay) pour la fabrication de la *p*-hydroxyéphédrine ³H, ainsi que Mademoiselle Chezlemas pour l'excellence de sa collaboration technique.

BIBLIOGRAPHIE

1. L. T. POTTER et J. AXELROD, *Nature, Lond.* **194**, 581 (1962).
2. L. T. POTTER et J. AXELROD, *J. Pharmac.* **142**, 291 (1963).
3. L. T. POTTER et J. AXELROD, *J. Pharmac.* **142**, 299 (1963).
4. W. HAEEFELY, A. HUERLIMANN et H. THOENEN, *Br. J. Pharmac.* **170**, 50 (1965).
5. D. J. BOULLIN, E. COSTA et B. B. BRODIE, *Life Sci.* **5**, 803 (1966).
6. L. L. IVERSEN, *Br. J. Pharmac.* **21**, 523 (1963).
7. L. L. IVERSEN, J. GLOWINSKI et J. AXELROD, *J. Pharmac.* **151**, 273 (1966).
8. J. P. TRANZER et H. THOENEN, *Expérimentia* **24**, 155 (1968).
9. G. JONSSON et C. SACHS, *Eur. J. Pharmac.* **9**, 141 (1970).
10. J. CHAMPLAIN, *Can. J. Phys. Pharmac.* **49**, 345 (1971).
11. J. BRALET, Y. COHEN et G. VALETTE, *Biochem. Pharmac.* **17**, 2319 (1968).
12. U. S. V. EULER et F. LISHAJKO, *Acta Phys. scand.* **51**, 348 (1961).
13. J. R. CROUT, *Arch. exp. Path. Pharmak.* **248**, 85 (1964).

14. J. AXELROD, *J. Pharmac.* **109**, 62 (1953).
15. T. MALMFORS et C. SACHS, *Eur. J. Pharmac.* **3**, 89 (1968).
16. C. C. PORTER, J. A. TOTARO et C. A. STONE, *J. Pharmac.* **140**, 308 (1963).
17. C. C. PORTER, J. A. TOTARO et A. BURCIN, *J. Pharmac.* **150**, 17 (1965).
18. G. HAEUSLER, W. HAEEFELY et H. THOENEN, *J. Pharmac.* **170**, 50 (1969).
19. F. E. BLOOM, S. ALGERI, A. GROPETTI, A. REVUELTA et E. COSTA, *Science* **166**, 1284 (1969).
20. L. G. WHITBY, J. AXELROD et H. WEIL-MALHERBE, *J. Pharmac.* **132**, 193 (1961).
21. G. HERTTING, J. AXELROD, I. J. KOPIN et L. G. WHITBY, *Nature* **189**, 66 (1961).
22. H. THOENEN et J. P. TRANZER, *Arch. Pharmac. Exp. Path.* **261**, 271 (1968).
23. C. SACHS, *Acta Phys. scand., suppl.* **341**, 1 (1970).
24. L. L. IVERSEN, *Eur. J. Pharmac.* **10**, 408 (1970).
25. B. C. R. S. TROBLAD, *Br. J. Pharmac.* **14**, 273 (1959).
26. J. E. FISCHER, I. J. KOPIN et J. AXELROD, *J. Pharmac.* **147**, 181 (1965).
27. L. T. POTTER, *Pharmac. Rev.* **18**, 439 (1966).
28. L. L. IVERSEN, in *Adrenergic neurotransmission*, Ciba., Found Study Group No. 33, p. 44, J. & A. Churchill, London (1968).
29. D. E. CLARKE et C. J. JONES, *Eur. J. Pharmac.* **7**, 121 (1969).
30. C. JACQUOT, Métabolisme, fixation et libération de l'éphédrine et de la p-hydroxyéphédrine dans les tissus. Application à la tachyphylaxie. Thèse Doctorat ès-Sciences, E.M.U (1970).
31. C. JACQUOT, J. BRALET, Y. COHEN et G. VALETTE, *Arch. Int. Pharmac.* **187**, 245 (1970).
32. J. BRALET, C. JACQUOT, Y. COHEN et G. VALETTE, *Biochem. Pharmac.* **20**, 151 (1971).
33. C. JACQUOT, J. BRALET, Y. COHEN et G. VALETTE, *C.R. Soc. Biol.* **164**, 86 (1970).
34. C. JACQUOT, J. BRALET, Y. COHEN et G. VALETTE, *Biochem. Pharmac.* **21**, 1317 (1972).