

INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LA CLONIDINE SUR LA SYNTHÈSE DES CATECHOLAMINES DANS LE COEUR, LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES ET LA SURRENALE DU RAT

J. BRALET et L. ROCHETTE

Laboratoires de Physiologie pharmaceutique et Pharmacodynamie, Faculté de Médecine et Pharmacie, Boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France

(Received 14 May 1973; accepted 25 June 1973)

Abstract—The synthesis of catecholamines has been studied in the heart, sub-maxillary glands and adrenal of the rat by intravenous injection of [3 H]tyrosine and evaluation, 30 min later, of the newly formed [3 H]catecholamines. The synthesis rates of catecholamines have been estimated by calculation of the ratio: amount of [3 H]catecholamine/specific activity of [3 H]tyrosine in the tissue. Clonidine (50 μ g/kg i. p.) was administered 1 hr before the injection of [3 H]tyrosine. Such treatment did not change significantly the endogenous levels of tyrosine or catecholamines in the organs studied. In clonidine treated rats, the synthesis rate of noradrenaline was reduced by 38 per cent in the heart and by 40 per cent in the sub-maxillary glands. In the adrenal, a 45 per cent reduction of the dopamine synthesis and a 60 per cent reduction of the adrenaline + noradrenaline synthesis were observed after clonidine treatment. The mechanisms by which clonidine reduces catecholamines synthesis are discussed.

IL EST généralement admis que les actions hypotensives de la clonidine (ST 155, Catapresan) sont dues à une réduction du tonus sympathique par inhibition des centres vasomoteurs bulbaires. L'origine centrale de l'action a été établie par le fait que l'administration de faibles doses de clonidine par voie intraventriculaire et intracisternale¹⁻⁴ ou dans l'artère vertébrale^{5,6} entraîne une hypotension et une bradycardie. Des expériences plus précises de transection du tronc cérébral⁷ ont permis de localiser le site d'action de la clonidine au niveau du bulbe rachidien. La clonidine par ses propriétés α sympathomimétiques⁸ inhiberait les centres sympathiques bulbaires, un mécanisme noradrénergique semblant être impliqué dans le contrôle de l'activité de ces centres.⁹

La réduction du tonus sympathique a été mise en évidence par enregistrement de l'activité électrique de certains nerfs sympathiques: on a ainsi mis en évidence que l'administration de clonidine à la dose de 30 μ g/kg diminuait de façon considérable l'activité électrique spontanée des nerfs cardiaque et splanchnique.^{3,10} Cette réduction de la fréquence des influx nerveux sympathiques devrait logiquement être associée à une diminution de la synthèse des catécholamines, cette dernière étant normalement contrôlée par l'activité nerveuse sympathique.¹¹ Or, Persson¹² rapporte que l'administration de fortes doses de clonidine (1-3 mg/kg) ne modifie pas de façon significative la synthèse de la noradrénaline (NAd) dans le coeur de rat. L'apparente discordance existant entre ce résultat d'ordre biochimique et les données électrophysiologiques

nous a conduits à reconsidérer l'influence du traitement par la clonidine sur la synthèse des catécholamines. Cette étude a été réalisée par utilisation de tyrosine (Tyr) radioactive au niveau du coeur, des glandes sous-maxillaires et de la surrénale.

METHODE

Des rats mâles Charles River d'un poids moyen de 220 g reçoivent par voie intrapéritonéale une injection de 50 $\mu\text{g/kg}$ de clonidine (chlorhydrate de 2- (2,6-dichlorophényl-amino)-2-imidazoline), un lot de rats témoins recevant dans les mêmes conditions une injection de sérum physiologique (NaCl 9‰). Une heure plus tard, 400 $\mu\text{Ci/kg}$ de Tyr[^3H] (L-3,5-[^3H]tyrosine, activité spécifique 49 Ci/mM, C.E.N. Saclay) sont injectés dans une veine de la queue et les animaux sont sacrifiés par décapitation 30 min plus tard. La pureté radiochimique de la Tyr[^3H] a été préalablement vérifiée par chromatographie sur papier selon Waldeck.¹³

Le coeur, les glandes sous-maxillaires et les surrénales sont prélevés, rincés dans du sérum physiologique, essuyés, pesés et placés dans 10 ml de HClO_4 0,4 N contenant du pyrosulfite de Na (0,1 pour cent) et de l'EDTA disodique (0,1 pour cent). Le coeur et les glandes sous-maxillaires sont broyés au moyen d'un Ultra-Turrax alors que les surrénales sont homogénéisées dans un mortier en verre après addition de sable lavé. Après centrifugation, les extraits perchloriques sont utilisés pour la mesure de la radioactivité totale et le dosage de la Tyr et des catécholamines endogènes et radioactives. En ce qui concerne les catécholamines qui sont représentées par l'adrénaline (Ad), la NAd et la dopamine (DA), l'Ad n'a pas été différenciée de la NAd et les deux amines ont été évaluées ensemble dans les trois organes étudiés: quant à la DA, elle n'a été dosée que dans la surrénale qui est le seul organe à renfermer des quantités appréciables de DA endogène.

La radioactivité totale des extraits tissulaires perchloriques a été évaluée par addition de 100 μl d'extrait à 15 ml de liquide scintillant (diméthyl-POPOP, 0,1 g; PPO, 4 g; Triton X 100, 500 ml; toluène, 1 l.). La méthode utilisée pour l'isolement de la Tyr et des catécholamines a été précédemment décrite en détail par Neff *et al.*:¹⁴ en résumé, l'extrait perchlorique tissulaire est ajusté à pH 4,5 par addition d'acétate de K 10 M puis passé sur une colonne de résine Dowex 50 WX4, 200–400 mesh, tamponnée à pH 6,5. La Tyr est retrouvée dans l'effluent, l'Ad et la NAd sont éluées ensemble par 15 ml de HCl 0,4 N et la DA par 5 ml de HCl 4 N suivis de 5 ml d'eau.

La fraction contenant la Tyr est amenée à pH 8,4 et agitée pendant 5 min avec 700 mg d'alumine pour éliminer les catéchols désaminés ^3H . Après centrifugation, le liquide surnageant est ajusté à pH 1,5 et passé sur une colonne de résine Dowex 50 WX4 tamponnée à pH 6,5. Après lavage de la colonne par 5 ml d'eau et 8 ml de HCl 0,5 N, la Tyr est élue par 7 ml de phosphate trisodique 0,1 M. La Tyr endogène est dosée par spectrofluorimétrie selon la méthode de Waalkes et Udenfriend¹⁵ et la Tyr[^3H] est évaluée par addition de 2 ml de l'éluat phosphate trisodique à 15 ml de liquide scintillant.

La fraction contenant l'Ad et la NAd est purifiée par adsorption sur alumine selon la technique de Anton et Sayre.¹⁶ L'alumine est ensuite élue par 5 ml de HClO_4 0,05 N et les catécholamines ^3H sont évaluées par addition de 2 ml de l'éluat perchlorique à 15 ml de liquide scintillant. L'Ad et la NAd endogènes sont dosées ensemble par la méthode spectrofluorimétrique de Von Euler et Lishajko¹⁷ comparativement à un

étalon de NAd: aux longueurs d'onde utilisées (excitation 400 nm, émission 500 nm, valeurs non corrigées, appareil Farrand), l'Ad et la NAd présentent des intensités de fluorescence voisines (intensité égale à 1 pour la NAd, contre 0,8 pour l'Ad). Dans le cas de la surrénale qui renferme un mélange d'Ad et de NAd (environ 4 fois plus d'Ad que de NAd¹⁶), c'est l'ensemble Ad + NAd qui a été mentionné dans les résultats. Dans le cas du coeur et des glandes sous-maxillaires qui ne synthétisent pas l'Ad, les résultats ont été exprimés en NAd.

La fraction contenant la DA est également purifiée par adsorption sur alumine:¹⁶ la DA est éluée par 5 ml de HClO₄ 0,05 N, 2 ml d'éluat étant utilisés pour doser la DA[³H] et la DA endogène étant évaluée par spectrofluorimétrie.¹⁸

Les rendements de la méthode ont été déterminés par utilisation de produits radioactifs et les pourcentages de récupération ont été trouvés égaux à 100 ± 6 pour la Tyr[³H], 70 ± 2 pour la NAd[³H] et 76 ± 1 pour la DA[³H]. La contamination des fractions catécholamines[³H] par la Tyr[³H] a été trouvée inférieure à 0,001 pour cent. Pour les mesures de radioactivité, l'auto-extinction des échantillons a été évaluée par la méthode du standard externe (compteur Packard 3380). Il a été tenu compte dans les calculs de la perte d'un atome de tritium au cours de la transformation de la Tyr(³H) en DOPA(³H): en conséquence, les teneurs en catécholamines(³H) trouvées expérimentalement ont été multipliées par un facteur 2. Une estimation de la synthèse des catécholamines pendant la durée de l'expérience (30 min) a été calculée par application de la formule suivante:¹⁹

$$\text{Indice de synthèse de la catécholamine (nM/g/30 min)} = \frac{\text{catécholamine[}^3\text{H]} \text{ (dés./min/g) au temps 30 min}}{\text{activité spécifique Tyr [}^3\text{H]} \text{ (dés./min/nM) au temps 30 min.}}$$

Les moyennes ont été affectées de leurs erreurs standard et comparées entre elles par le test *t* de Student.

RESULTATS

Les dosages ont été réalisés 30 min après l'injection de la Tyr[³H] chez des animaux témoins et prétraités par la clonidine (50 µg/kg, i.p., 1 hr avant l'administration de la Tyr[³H]).

1. Influence du traitement par la clonidine sur la synthèse de la NAd dans le coeur et les glandes sous-maxillaires

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

Les valeurs de la radioactivité totale, les teneurs en Tyr[³H], Tyr endogène et les activités spécifiques de la Tyr[³H] ne sont pas modifiées de façon significative dans ces deux organes par l'administration de la clonidine. La Tyr[³H] est intensément métabolisée: après défécation perchlorique qui élimine la plus grande partie de la Tyr[³H] incorporée aux protéines, les pourcentages de Tyr[³H] par rapport à la radioactivité totale perchlorique ne sont que de 49,2 pour cent dans le coeur et de 34,1 pour cent dans les glandes sous-maxillaires chez les animaux témoins. Ces pourcentages ne sont pas modifiés de façon significative sous l'effet de la clonidine.

TABLEAU 1. INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LA CLONIDINE SUR LA SYNTHÈSE DE LA NAD DANS LE COEUR ET LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES

Détermination	Coeur		Glandes sous-maxillaires	
	Témoins	Clonidine	Témoins	Clonidine
Radioactivité totale 10^3 dés./min/g	201,8 \pm 7,3	228,9 \pm 12,9	311,5 \pm 12,8	275,3 \pm 17,4
Tyr[3 H] 10^3 dés./min/g	99,1 \pm 7,5	92,9 \pm 7,2	105,7 \pm 7,6	89,2 \pm 7,0
Tyr[3 H] en % de la radioactivité totale	49,2 \pm 3,4	40,9 \pm 3,4	34,1 \pm 2,6	32,6 \pm 2,2
Tyr endogène nM/g	86,7 \pm 5,0	85,0 \pm 12,1	182 \pm 16	182 \pm 8
Activité spécifique Tyr- 3 H dés./min/nM	1153 \pm 87	1201 \pm 214	597 \pm 51	510 \pm 50
NAd[3 H] dés./min/g	1414 \pm 78	764 \pm 146†	2508 \pm 174	1160 \pm 112†
NAd endogène nM/g	3,72 \pm 0,35	4,22 \pm 0,75	4,67 \pm 0,41	5,83 \pm 0,74
Activité spécifique NAd[3 H] dés./min/nM	386 \pm 26	188 \pm 12†	543 \pm 40	198 \pm 11†
Indice de synthèse NAd nM/g/30 min§	1,26 \pm 0,09	0,78 \pm 0,20*	3,88 \pm 0,38	2,32 \pm 0,26†

* P < 0,05. † P < 0,01. ‡ P < 0,001.

§ L'indice de synthèse est égal au rapport (NAd[3 H] dés./min/g)/(Activité spécifique Tyr[3 H] dés./min/nM).

Chaque valeur est la moyenne, affectée de l'erreur standard, de sept déterminations.

La clonidine (50 μ g/kg i.p.) est injectée 1 hr avant la Tyr[3 H] et les animaux sont sacrifiés 30 min. plus tard.

Le prétraitement par la clonidine diminue les quantités de NAd[^3H] retrouvées dans le coeur et les glandes sous-maxillaires sans modifier de façon significative les teneurs en NAd endogène de ces deux organes. Dans le coeur et sous l'effet de la clonidine, la concentration en NAd[^3H] passe de 1414 à 764 dés./min/g ($P < 0,01$), l'activité spécifique de la NAd[^3H] est diminuée de 386 à 188 dés./min/nM ($P < 0,001$) et l'indice de synthèse de la NAd (nM/g/30 min) passe de 1,26 à 0,78 soit une réduction de 38 pour cent ($P < 0,05$). Des résultats du même ordre sont observés dans les glandes sous-maxillaires: le prétraitement par la clonidine s'accompagne d'une diminution du taux de la NAd[^3H] (1160 contre 2508 dés./min/g chez les animaux témoins, $P < 0,001$), d'une baisse de l'activité spécifique de la NAd[^3H] (198 contre 543 dés./min/nM chez les animaux témoins, $P < 0,001$) et d'une réduction de 40 pour cent de l'indice de synthèse de la NAd qui passe de 3,88 à 2,32 nM/g/30 min ($P < 0,01$).

2. Influence du traitement par la clonidine sur la synthèse des catécholamines dans la surrénale

Les résultats, rassemblés dans le Tableau 2, montrent que les données relatives à la Tyr (Tyr endogène, Tyr[^3H] et activité spécifique de la Tyr[^3H]) ne sont pas modifiées significativement par la clonidine: la Tyr[^3H] représente 44,4 pour cent de la radioactivité totale perchlorique chez les rats témoins et 43,5 pour cent chez les animaux ayant reçu la clonidine.

TABLEAU 2. INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LA CLONIDINE SUR LA SYNTHÈSE DES CATECHOLAMINES DANS LA SURRENALE

Détermination	Témoins	Clonidine
Radioactivité totale 10^3 dés./min/g	267,4 \pm 13,7	258,4 \pm 32,5
Tyr[^3H] 10^3 dés./min/g	116,9 \pm 6,5	105,1 \pm 3,4
Tyr[^3H] en % de la radioactivité totale	44,4 \pm 3,5	43,5 \pm 5,9
Tyr endogène nM/g	307,5 \pm 37,5	237,4 \pm 33,1
Activité spécifique Tyr- ^3H dés./min/nM	407 \pm 42	476 \pm 65
DA[^3H] dés./min/g	80600 \pm 4000	52760 \pm 8200*
DA endogène nM/g	28,0 \pm 2,3	26,6 \pm 3,2
Activité spécifique DA[^3H] dés./min/nM	2988 \pm 290	1985 \pm 180*
Indice de synthèse DA nM/g/30 min§	208 \pm 22	114 \pm 15†
Ad[^3H] + NAd[^3H] dés./min/g	60400 \pm 5000	35000 \pm 7400*
Ad + NAd endogènes nM/g	2822 \pm 202	2458 \pm 247
Activité spécifique Ad[^3H] + NAd[^3H] dés./min/nM	20,3 \pm 1,9	14,5 \pm 2,3
Indice de synthèse Ad + Nad nM/g/30 min§	162 \pm 13	65 \pm 10‡

* $P < 0,05$. † $P < 0,01$. ‡ $P < 0,001$.

§ L'indice de synthèse est égal au rapport (catécholamine[^3H] dés./min/g)/(activité spécifique Tyr[^3H] dés./min/nM).

Chaque valeur est la moyenne, affectée de l'erreur moyenne, de sept déterminations.

La clonidine (50 $\mu\text{g/kg}$ i.p.) est injectée 1 hr avant la Tyr[^3H] et les animaux sont sacrifiés 30 min plus tard.

En ce qui concerne les catécholamines (DA et ensemble Ad + NAd), le prétraitement par la clonidine entraîne une diminution des teneurs en amines ^3H sans modifier de façon significative les taux des amines endogènes. Sous l'effet de la clonidine, la concentration en DA[^3H] passe de 80.600 à 52.760 dés./min/g ($P < 0,05$), l'activité spécifique de la DA[^3H] de 2988 à 1985 dés./min/nM ($P < 0,05$) et l'indice de synthèse

de la DA de 208 à 114 nM/g/30 min., soit une diminution de 45 pour cent ($P < 0,01$). Pour l'ensemble des deux amines Ad + NAd, le prétraitement par la clonidine réduit à la fois le taux des amines [^3H] (de 60.400 à 35.000 dés./min/g, $P < 0,05$), leur activité spécifique (de 20,3 à 14,5 dés/min/nM, $0,05 < P < 0,1$) et leur indice de synthèse (de 162 à 65 nM/g/30 min, soit une diminution de 60 pour cent, $P < 0,001$).

DISCUSSION

L'administration de clonidine dans nos conditions expérimentales (50 $\mu\text{g/kg}$, i.p.) entraîne chez le rat (résultats personnels non publiés) une diminution significative d'environ 20 pour cent, de la pression artérielle systolique et du débit cardiaque, ces deux paramètres ayant été évalués 1 hr après l'administration de la clonidine. Les résultats obtenus dans le présent travail montrent qu'un tel traitement s'accompagne d'une diminution de l'incorporation de la Tyr [^3H] dans les catécholamines au niveau du coeur, des glandes sous-maxillaires et de la surrénale. L'estimation de la vitesse de synthèse des catécholamines par le calcul de leur indice de synthèse (quantité de catécholamine [^3H] accumulée/activité spécifique de la Tyr [^3H]) indique que la clonidine réduit la synthèse de la NAd de 38 pour cent dans le coeur et de 40 pour cent dans les glandes sous-maxillaires: dans la surrénale, la synthèse de la DA est diminuée de 45 pour cent et celle de l'ensemble Ad + NAd de 60 pour cent.

Il faut remarquer que les valeurs fournies par ces indices de synthèse ne représentent pas la synthèse réelle des catécholamines: en effet les deux termes utilisés dans le calcul de ce paramètre sont entachés d'une erreur importante. D'une part, la quantité des catécholamines ^3H accumulées pendant la durée de l'expérience ne correspond pas à la totalité du médiateur synthétisé, une fraction de ce dernier étant libérée et métabolisée pendant la durée de l'expérience. D'autre part, l'activité spécifique de la Tyr [^3H] qui est évaluée dans la totalité de l'organe ne rend pas compte de l'activité spécifique du précurseur réellement utilisé à la synthèse des catécholamines. Costa *et al.*,²⁰ étudiant ce problème, rapportent qu'au niveau du coeur de rat, le compartiment de Tyr impliqué dans la synthèse de la NAd ne représente que 12 pour cent de la Tyr cardiaque et que son activité spécifique est 18 fois plus importante que celle du reste de la Tyr. Il résulte de ces observations que le calcul de l'indice de synthèse à partir de l'activité spécifique de la Tyr totale conduit à une surestimation de la synthèse réelle du médiateur. Ainsi, les indices de synthèse de la NAd obtenus dans la présente étude sont respectivement de 2,52 nM/g/hr dans le coeur et de 7,76 nM/g/hr dans les glandes sous-maxillaires: déterminant par une autre méthode le taux de renouvellement de la NAd dans ces organes (administration à l'animal de l-NAd [^3H] et étude de l'évolution de l'activité spécifique de la NAd [^3H]²¹), nous avons obtenu dans une précédente étude²² des valeurs de 0,22 nM/g/hr dans le coeur et de 0,63 nM/g/hr dans les glandes sous-maxillaires. Bien que la détermination de ces taux de renouvellement soit également critiquable pour d'autres raisons,²³ la comparaison de ces deux séries de résultats montre que pour ces deux organes, l'indice de synthèse, déterminé 30 min après l'injection de Tyr [^3H], est environ 12 fois plus élevé que le taux de renouvellement: néanmoins, dans les deux séries d'expériences, les valeurs obtenues demeurent environ trois fois plus élevées dans les glandes sous-maxillaires que dans le coeur, ce qui indique que ces déterminations demeurent valables dans le cadre d'études comparatives.

Nos résultats qui montrent que la clonidine réduit la synthèse de la NAd dans le coeur diffèrent de ceux rapportés par Persson.¹² Par utilisation de Tyr[³H], cet auteur indique que la clonidine à la dose de 1 à 3 mg/kg ne modifie pas de façon significative l'accumulation de la NAd[³H] dans le coeur de rat. L'emploi de très fortes doses de clonidine est peut-être la cause de cette divergence, la clonidine à la dose de 1 mg/kg manifestant des effets α -adrénolytiques marqués.⁸

Dans les conditions normales, la vitesse de synthèse des catécholamines par les terminaisons nerveuses sympathiques et les cellules chromaffines de la médullo-surrénale est contrôlée par l'activité nerveuse sympathique.¹¹ Une augmentation de la fréquence des influx nerveux sympathiques s'accompagne d'une accélération de la synthèse des catécholamines permettant de compenser la perte du médiateur. Il est généralement admis que cette adaptation à court terme de la synthèse des catécholamines s'effectue par l'intermédiaire de la tyrosine hydroxylase: cette enzyme qui contrôle l'étape limitante de la biosynthèse²⁴ est inhibée par les catécholamines libres cytoplasmiques qui entrent en compétition avec le cofacteur ptéridinique de l'enzyme.²⁵ L'influx nerveux permettant la libération des catécholamines entraînerait une diminution locale de leur concentration au voisinage de la tyrosine hydroxylase, levant ainsi l'inhibition exercée sur l'enzyme. La clonidine, par inhibition des centres sympathiques bulbaires (voir introduction) diminue l'activité électrique spontanée des nerfs cardiaque et splanchnique^{3,10} et cette réduction de l'activité nerveuse sympathique peut expliquer la diminution de la synthèse des catécholamines que nous observons après traitement par la clonidine. Mais il semble qu'un autre mécanisme puisse également intervenir. Il a en effet été montré que la clonidine exerce un effet inhibiteur à la fois sur la transmission adrénergique et cholinergique au niveau périphérique. La clonidine réduit les effets physiologiques causés par la stimulation des nerfs sympathiques cardiaques^{26,27} et diminue la quantité de NAd libérée par la stimulation sympathique du coeur isolé perfusé.^{28,29} En ce qui concerne l'inhibition de la transmission cholinergique, la clonidine réduit les effets de la stimulation parasymphatique au niveau de l'iléon isolé²⁸ et cette action est interprétée comme résultant d'une diminution de la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses. Au niveau de la surrénale, un effet inhibiteur sur la transmission cholinergique a été observé avec le BAY a 6781 [2-(2-méthyl-6-éthyl-cyclohexylamino)-2-oxazoline]: cette substance, chimiquement proche de la clonidine et possédant le même mécanisme d'action,³⁰ réduit la libération des catécholamines surrénales sous l'effet de la stimulation du nerf splanchnique.³¹

Il semble donc que la clonidine réduise l'activité du système nerveux sympathique par un double mécanisme: un mécanisme central bulbaire, conduisant à une réduction dans la fréquence des influx nerveux sympathiques et un mécanisme périphérique entraînant une diminution de l'efficacité de l'influx nerveux sur la libération des catécholamines. L'association de ces deux mécanismes peut rendre compte de la diminution de la synthèse des catécholamines que nous observons dans le présent travail au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et de la surrénale.

Remerciements—Les auteurs remercient vivement les Laboratoires Boehringer Ingelheim pour leur don généreux de clonidine.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. KOBINGER, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **258**, 48 (1967).
2. W. KOBINGER et A. WALLAND, *Eur. J. Pharmacol.* **2**, 155 (1967).

3. H. SCHMITT, H. SCHMITT, J. R. BOISSIER, J. F. GUIDICELLI et J. FICHELE, *Eur. J. Pharmac.* **2**, 340 (1968).
4. G. P. SHERMAN, G. I. GRECA, R. J. WOODS et J. B. BUCKLEY, *Eur. J. Pharmac.* **2**, 326 (1968).
5. R. W. SATTler et P. A. VAN ZWIETEN, *Eur. J. Pharmac.* **2**, 9 (1967).
6. J. W. CONSTANTINE et W. K. MAC SHANE, *Eur. J. Pharmac.* **4**, 109 (1968).
7. H. SCHMITT et H. SCHMITT, *Eur. J. Pharmac.* **6**, 8 (1969).
8. J. R. BOISSIER, J. F. GUIDICELLI, J. FICHELE, H. SCHMITT et H. SCHMITT, *Eur. J. Pharmac.* **2**, 333 (1968).
9. K. NAKAMURA, M. GEROLD et H. THOENEN, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **268**, 125 (1971).
10. H. KLUPP, F. KNAPPEN, Y. OTSUKA, I. STRELLER et H. TEICHMANN, *Eur. J. Pharmac.* **10**, 225 (1970).
11. N. WEINER, G. CLOUTIER, R. BJUR et R. I. PFEFFER, *Pharmac. Rev.* **24**, 203 (1972).
12. T. PERSSON, *Acta pharmac. Tox.* **28**, 378 (1970).
13. B. WALDECK, *J. pharm. Pharmacol.* **23**, 64 (1971).
14. N. H. NEFF, P. F. SPANO, A. GROPETTI, C. T. WANG et E. COSTA, *J. Pharmac. exp. Ther.* **176**, 701 (1971).
15. T. P. WAALKES et S. UDENFRIEND, *J. lab. Clin. Med.* **50**, 733 (1957).
16. A. H. ANTON et D. E. SAYRE, *J. Pharmac. exp. Ther.* **138**, 360 (1962).
17. U. S. VON EULER et F. LISHAJKO, *Acta physiol. Scand.* **51**, 348 (1961).
18. A. H. ANTON et D. F. SAYRE, *J. Pharmac. exp. Ther.* **145**, 326 (1964).
19. E. COSTA, A. GROPETTI et M. K. NAIMZADA, *Br. J. Pharmacol.* **44**, 742 (1972).
20. E. COSTA, A. R. GREEN, S. H. KOSLOW, H. F. LEFEVRE, A. V. REVUELTA et C. WANG, *Pharmac. Rev.* **24**, 167 (1972).
21. B. B. BRODIE, E. COSTA, A. DLABAC, N. H. NEFF et H. H. SMOOKLER, *J. Pharmac. exp. Ther.* **154**, 493 (1966).
22. J. BRALET, A. BELEY et A. M. LALLEMANT, *Pflügers Arch.* **335**, 186 (1972).
23. J. BRALET, A. BELEY, A. M. LALLEMANT et A. M. BRALET, *Biochem. Pharmacol.* **21**, 1107 (1972).
24. T. NAGATSU, B. G. LEVITT et S. UDENFRIEND, *J. biol. Chem.* **238**, 2910 (1964).
25. M. IKEDA, L. A. FAHLEN et S. UDENFRIEND, *J. biol. Chem.* **241**, 4452 (1966).
26. W. KOBINGER et A. WALLAND, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **257**, 292 (1967).
27. A. SRIABINE, J. STAVORSKY, H. C. WENGER, M. L. TORCHIANA et C. A. STONE, *J. Pharmac. exp. Ther.* **171**, 256 (1970).
28. U. WERNER, K. STARKE et H. J. SCHÜMANN, *Archs int. Pharmacodyn.* **195**, 282 (1972).
29. K. STARKE, J. WAGNER et H. J. SCHÜMANN, *Archs int. Pharmacodyn.* **195**, 291 (1972).
30. W. HOEFKE et W. KOBINGER, *Arzneimittelforsch.* **16**, 1038 (1966).
31. H. J. SCHUMANN et U. WERNER, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **268**, 71 (1971).

Résumé—La synthèse des catécholamines a été étudiée dans le coeur, les glandes sous-maxillaires et la surrénale du rat par injection intraveineuse de tyrosine [^3H] et évaluation, 30 min plus tard, des catécholamines [^3H] synthétisées. Les vitesses de synthèse des catécholamines ont été estimées par la détermination du rapport: quantité de catécholamine [^3H] formée/activité spécifique de la tyrosine [^3H] dans le tissu. La clonidine (50 $\mu\text{g/kg}$ i.p.) a été administrée 1 hr avant l'injection de la tyrosine [^3H]. Un tel traitement ne modifie pas de façon significative les teneurs en tyrosine et catécholamines endogènes dans les organes étudiés. Chez les animaux traités par la clonidine, la vitesse de synthèse de la noradrénaline est réduite de 38 pour cent dans le coeur et de 40 pour cent dans les glandes sous-maxillaires. Dans la surrénale, le traitement par la clonidine s'accompagne d'une réduction de 45 pour cent de la synthèse de la dopamine et d'une réduction de 60 pour cent de la synthèse de l'ensemble adrénaline + noradrénaline. Les mécanismes par lesquels la clonidine réduit la synthèse des catécholamines sont discutés.