

favoriser, au cours des deux premiers jours, une hyperalbuminose temporaire de l'humeur aqueuse qui donnera naissance à des pseudo-membranes épaisses, couenneuses, douées d'un pouvoir rétractile. Elles isolent et concentrent en un point la plus grande partie des substances étrangères. Le second mécanisme défensif prend sa source dans le stroma irien. Celui-ci prolifère aux endroits où sont situés des agents irritants.

J. B. BOURQUIN

Clinique ophtalmologique de l'Université de Genève, le 25 novembre 1950.

Zusammenfassung

Die Injektion von Cortison in die Vorderkammer des Kaninchenauges bewirkt ohne sonstige Nebeneffekte eine leichte Reizung des vorderen Augenabschnittes.

Der Talk, der zunächst ohne schädigende Wirkung aufgenommen wird, wird vom Irisgewebe selber nur schwer resorbiert und kann zu Augenkomplikationen führen. Eine Mischung von Talk und Cortison löst eine sofortige und heftige inflammatorische Reaktion aus, die im Laufe der ersten Versuchswoche regelmäßig abklingt. Bei Anwesenheit von Cortison wird Talk wesentlich rascher von der Irisoberfläche eliminiert, als dies bei alleiniger Verwendung des Reizkörpers geschieht. Im letzteren Falle bildet sich im unteren Iris-Kornea-Winkel ein den Talk umgebendes Granulationsgewebe.

Les 17-cétostéroïdes tissulaires chez le rat porteur de sarcome chimique

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la teneur des tissus en stéroïdes¹, mais peu d'entre eux ont eu pour but d'établir un diagramme de la répartition des 17-cétostéroïdes chez des animaux sains ou cancéreux. C'est pour cette raison que nous avons entrepris le présent travail qui complète et continue un travail antérieur effectué par JEANNET dans notre laboratoire².

Matériel et méthodes

2 séries distinctes d'animaux ont été utilisés, d'une part une série de 40 rats comprenant 20 mâles et 20 femelles et d'autre part 3 rats mâles plus âgés et porteurs de très grosses tumeurs (Tableau I).

Tableau I

| Série | Nom- bre | Sexe | Age ³ | cancérigène ⁴ |
|-------|-------------|-------|------------------|--------------------------|
| 1 | 10 | ♂ + ♀ | 6 mois | — |
| | 10 | | 10 mois | Méthylcholanthrène |
| | 10 | | 3 mois | — |
| | 10 | | 7 mois | Méthylcholanthrène |
| 2 | 3 | ♂ | 12 mois | Méthylcholanthrène |

¹ C. HEUSGHEM, Actualités biochim. N° 14 (1950). — H. VON EULER et B. SKARZYNSKI, *Biochemie der Tumoren* (F. Enke, Stuttgart 1942). — J. P. GREENSTEIN, *Biochemistry of Cancer* (Academic Press Inc., New York 1947). — C. AOKI, *Gann* 32, 100 (1938). — H. B. JONES, J. L. CHAIKOFF et J. N. LAWRENCE, *J. Biol. Chem.* 128, 631 (1939). — L. T. SAMUELS, *J. Biol. Chem.* 168, 471 (1947).

² E. JEANNET, *Oncologia* 3, N° 2 (1950).

³ Age à l'autopsie.

⁴ 5 mg en solution huileuse sous-cutanée par animal.

Tous les animaux utilisés proviennent de la même souche. Les animaux ont été sacrifiés au gaz d'éclairage (en vue de bloquer tout ou partie des systèmes respiratoires enzymatiques des cellules). On prélève alors les organes suivants: surrénales, gonades (testicules ou ovaires), rate, cœur, rein, foie, muscles abdominaux et tumeur.

Les organes sont hâchés finement et la purée obtenue est étalée sur le fond de grandes boîtes de Pétri; on la dessèche sous courant d'air chaud (65°) pendant 48 heures. Les tissus desséchés sont alors réduits en poudre fine au mortier et laissés encore 24 heures à l'étuve à 57°. La poudre d'organe obtenue dans ces conditions est pesée. Elle est ensuite extraite par 30 cm³ d'éther sulfurique purissime pendant 10–15 jours à la température du laboratoire et à l'obscurité. On sépare la poudre d'organe par filtration (lavage du filtre par 30 cm³ d'éther neuf, ce qui porte le volume total d'éther à 60 cm³).

La solution étherée est placée dans une ampoule à séparation. On traite alors avec une solution de NaOH(N) (3 fois 20 cm³) puis par de l'eau distillée (1 fois 20 cm³).

Le surnageant d'éther est évaporé sous vide et le résidu sec repris dans l'alcool absolu rectifié. Après infiltration sur papier, la solution alcoolique est utilisée pour le dosage des 17-cétostéroïdes suivant la méthode légèrement modifiée de ZIMMERMANN (NEUKOMM¹).

Résultats

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau II et concrétisés dans la figure 1.

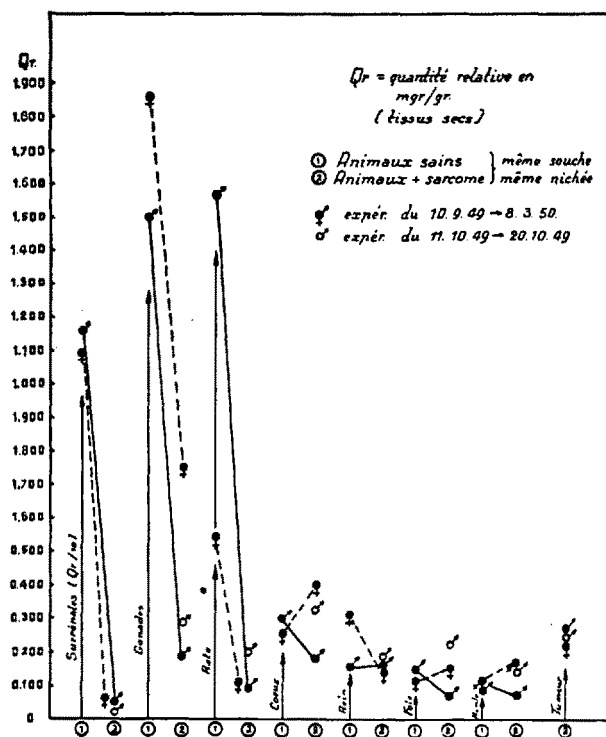


Fig. 1.

On peut remarquer que les valeurs trouvées dans les 2 séries indépendantes d'animaux, de même que dans les 2 groupes mâles et femelles sont très convergentes et toujours du même ordre de grandeur pour un organe donné. De plus, les tumeurs présentent un taux étonnamment fixe des substances dosées. Par rapport aux ani-

¹ S. NEUKOMM et A. REYMOND, *Exper.* 6, 62 (1950).

Tableau II

| Série | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
|----------------------|--------|-------|-------|--------|-------|
| Organes | ♂ | ♂ | ♂ | ♀ | ♀ |
| Surrénales | 11,570 | 0,500 | 0,177 | 10,900 | 0,555 |
| Gonades | 1,500 | 0,190 | 0,290 | 1,860 | 0,750 |
| Rate | 1,570 | 0,092 | 0,200 | 0,543 | 0,111 |
| Cœur | 0,300 | 0,180 | 0,330 | 0,250 | 0,404 |
| Rein | 0,155 | 0,166 | 0,177 | 0,150 | 0,315 |
| Foie | 0,154 | 0,071 | 0,227 | 0,121 | 0,151 |
| Muscle | 0,087 | 0,070 | 0,144 | 0,115 | 0,155 |
| Tumeur | — | 0,266 | 0,253 | — | 0,254 |

Valeurs exprimées en milligrammes équivalents d'androstérone par gramme de tissu sec.

maux sains, les animaux cancéreux montrent des modifications considérables du taux des stéroïdes dans les surrénales, les gonades et la rate, taux qui dans chacun de ces organes tombent à des valeurs extrêmement basses. Dans les autres organes par contre, les taux comparés ne révèlent pas de différence très marquée. On doit cependant noter que dans la série 1, les taux de stéroïdes du cœur, du rein, du foie et du muscle évoluent entre l'état normal et l'état cancéreux de façon exactement inverse suivant le sexe de l'animal: à une augmentation même légère chez le mâle correspond une diminution chez la femelle (fig. 1). Ces variations considérables du taux des stéroïdes de la surrénale, des gonades et de la rate ne semblent pas s'accompagner d'une élimination urinaire augmentée. Les dosages répétés des 17-cétostéroïdes dans l'urine des groupes soumis à l'action du méthylcholanthrène ont donné des résultats très constants (fig. 2) du début à la fin de l'expérience.

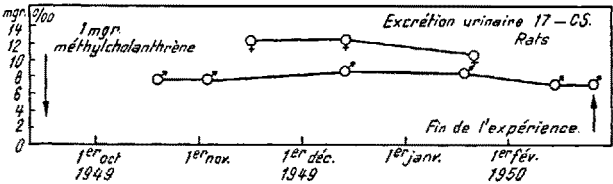


Fig. 2.

Discussion

Il faut rappeler que la réaction colorimétrique de ZIMMERMANN n'est pas spécifique des hormones androgènes, ni entièrement spécifique pour les 17-cétostéroïdes (HOLTORFF et KOCH¹). Par ailleurs, la technique d'extraction puis de purification utilisée ne permet pas d'aboutir à l'isolement d'une substance bien déterminée. Ce que l'on peut affirmer, c'est que nos dosages portent en définitive sur un groupe de substances stéroïques comprenant d'une part, des hormones stéroïdes sexuelles ou non, telles que l'androstérone, le testostérone, la progestérone, le composé E de KENDALL, la désoxycotocostérone, etc., et d'autre part des dérivés plus ou moins directs du cholestérol tels que le 6-oxocholestérol, l'acide déhydrocholique, etc.

De toutes les substances qui pourraient se trouver dans nos extraits, les 17-cétostéroïdes sont néanmoins celles qui donnent la réaction colorée la plus intense. Jusqu'à plus ample informé, on est en droit d'admettre que nos dosages portent effectivement sur les 17-cétostéroïdes.

Si l'on compare nos résultats concernant les 17-cétostéroïdes à ceux d'AOKI¹ concernant le cholestérol et ses esters, les premiers obtenus à partir des organes de rats mâles porteurs de sarcomes provoqués par le méthylcholanthrène, les deuxièmes à partir des organes de rats porteurs d'hépatomes, on est frappé par la curieuse similitude de comportement de ces diverses fractions stéroïques (fig. 3). Ces observations constituent un solide

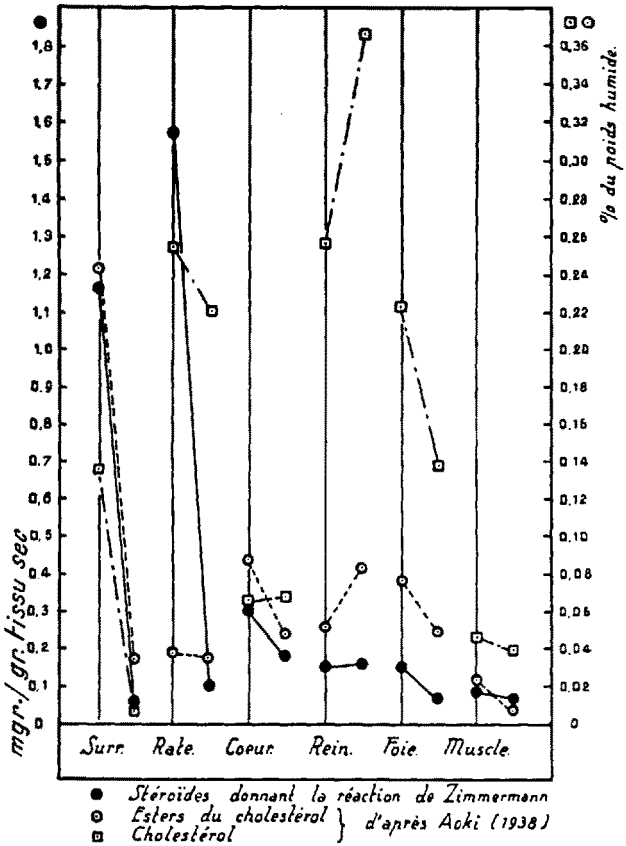


Fig. 3.

argument en faveur de l'idée que la présence d'une tumeur dans un organisme entraîne des perturbations biochimiques à distance, perturbations qui aboutissent pour un groupe de substances telles que les stéroïdes à un remaniement profond de leur répartition entre les divers organes.

¹ A. F. HOLTORFF et F. C. KOCH, J. Biol. Chem. 135, 377 (1940). ¹ C. AOKI, Gann 32, 100 (1938).

De plus, l'absence de modifications sensibles dans le taux des stéroïdes éliminés par l'urine au cours de la cancérisation laisse supposer que le remaniement du taux des stéroïdes tissulaires n'est pas seulement quantitatif mais aussi qualitatif.

S. NEUKOMM

Service des Recherches expérimentales du Centre anticancéreux romand, Lausanne, Hôpital cantonal, le 14 novembre 1950.

Zusammenfassung

1. Ein lokalisierter Krebs führt zu einer nennenswerten Änderung des Gehaltes an 17-Ketosteroiden in den Nebennieren, in den Gonaden und in der Milz. In diesen drei Organen ist die Steroidmenge deutlich vermindert, während der Gehalt in den übrigen Geweben und Organen nur recht wenig verändert ist. Was diese übrigen Organe anbelangt, so scheinen sich männliche und weibliche Individuen entgegengesetzt zu verhalten.

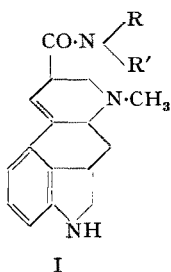
2. Im sarkomatösen Gewebe sind die «17-Ketosteroide» bemerkenswert konstant.

3. Geänderte Verteilung der genannten Steroidsubstanzen scheint nicht von einer vermehrten Ausscheidung im Organ gefolgt zu sein.

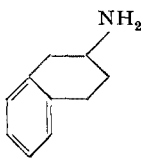
4. Die «Gewebs-17-Ketosteroide» verhalten sich wie Cholesterin und seine Ester. Die Befunde weisen darauf hin, daß ein Krebs ganz allgemein die Verteilung der Gewebsteroide stört.

Recherches sur les dérivés de la 1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtylamine présentant les propriétés sympatholytiques et ocytociques des alcaloïdes de l'ergot¹

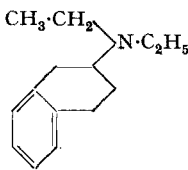
La structure des molécules des alcaloïdes de l'ergot a été établie par JACOBS, CRAIG, STOLL et HOFFMAN², qui ont montré qu'elles étaient constituées par les amides d'un acide hétérocyclique – l'acide lysergique (I) – dont le groupe carboxylique se trouvait lié à un amino-alcool simple dans le cas de l'ergobasine (ergométrine), et à un radical polypeptique dans le cas de l'ergotamine.



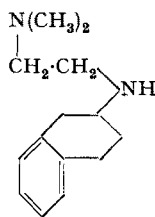
I



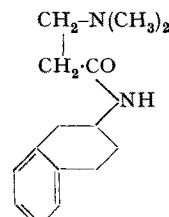
II



III



IV



V

Amide de l'acide lysergique β -tétrahydronaphtylamine

La synthèse de l'acide lysergique représente un problème actuellement à l'étude et partiellement résolu. A partir de l'acide lysergique naturel il a été, d'autre part, possible de préparer de nombreux dérivés de synthèse

¹ Une partie des résultats rapportés dans cette note ont été présentés à la Réunion de la Skandinav. Pharmacol. Society à l'occasion du XVIII^e Congrès international de Physiologie (Copenhague, 19 août 1950). La synthèse des dérivés à laquelle ont collaboré avec l'un de nous (G.-B. M. B.) S. CHIAVARELLI et G. PALAZZO a fait l'objet d'une communication au VI^e Congresso Nazionale di Chimica (Milano 17-23 septembre 1950) et est en cours de publication [Gazz. Chim. Ital. 80, 281 (1950) et suiv].

² Cf. A. STOLL, Exper. 1, 250 (1945); Helv. chim. acta 32, 506 (1949).

partielle dont ROTHLIN¹ a mis en évidence l'intense activité pharmacodynamique.

Il a paru intéressant tant du point de vue théorique que pratique, d'entreprendre la recherche des groupements et des fonctions qui dans cette molécule complexe sont responsables de l'action pharmacologique.

Partant du fait que l'on peut reconnaître dans la molécule de l'acide lysergique le squelette de la β -tétrahydronaphtylamine (II) qui se rattache à son tour directement à la phénylisopropylamine et à la phényléthylamine, des considérations à la fois d'ordre chimique et pharmacologique, nous ont engagé à reprendre l'étude des substances de ce groupe. Environ 200 dérivés nouveaux ont été préparés, dont l'étude pharmacologique réalisée en particulier sur la pression artérielle et la motilité utérine tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle le noyau de la β -tétrahydronaphtylamine constitue une partie essentielle du noyau responsable de l'activité pharmacodynamique des amides de l'acide lysergique.

1° *dl*-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-amine (II). – Il a été observé en premier lieu que le chlorhydrate de β -tétrahydronaphtylamine dont les effets sympathomimétiques d'origine à la fois périphériques (hypertension, vasoconstriction, tachycardie) et centrale (hyperthermie, agitation) sont connus de longue date², présente également à un degré remarquable la propriété d'inverser les effets vasomoteurs de l'adrénaline. L'action sympatholytique de la β -tétrahydronaphtylamine apparaît déjà nettement après l'injection de 5 ou de 10 mg/kg i.v. à un chien chloralosé; elle apparaît beaucoup plus dans cette amine que dans la phénylisopropylamine ou dans la phényléthylamine.

2° 2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-diéthylamine (III). – Dans la série des dérivés alcoylés de la β -tétrahydronaphtylamine, le chlorhydrate de 2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-diéthylamine (843 I.S.; éb. 104°/1,5; picrate p.f. 125°; III) qui n'avait pas été étudié jusqu'ici, manifeste sur la pression et sur diverses préparations d'organes isolés des propriétés sympatholytiques qui se marquent déjà à la dose de 2 mg/kg. Le produit lui-même n'est plus hypertenseur comme la β -tétrahydronaphtylamine, chez le chien chloralosé, mais hypoten-

seur. L'action sur les centres se traduit au contraire sur l'animal éveillé par une hypertension et une tachycardie analogue à celle que provoque l'injection de la base non substituée³.

¹ E. ROTHLIN, Helv. physiol. pharmacol. acta 2, 48 (1944); Schweiz. med. Wschr. 76, 1254 (1946).

² E. BAMBERGER et W. FILEHNE, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 777 (1889).

³ Les effets vasomoteurs et l'action hypertermisante de plusieurs autres N-alkyl- et N-dialkyl-tétrahydronaphtylamines ont été étudiés antérieurement par CLOETTA: Cf. M. CLOETTA et E. WASER, Arch. exp. Pathol. 73, 398 (1913); 98, 198 (1923); E. BRAUCHLI et M. CLOETTA, *ibid.* 129, 72 (1928). – E. WASER, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1202 (1916).