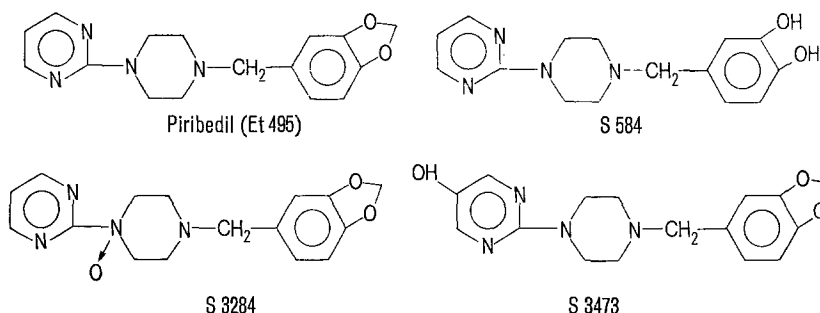


Effets comparés du Piribédil et de trois de ses métabolites sur le système extrapyramidal du rat

CORRODI et al.^{1,2} ont suggéré que le Piribédil, 1-(2-pyrimidyl)-4-pipéronyl pipérazine, (ET 495) stimule les récepteurs dopaminergiques centraux, ce qui conduit à l'utilisation de cette substance dans le traitement de la maladie de Parkinson. D'autres processus de stimulation de ces récepteurs sont envisageables³. Divers métabolites du Piribédil ont été identifiés chez le Rat et l'Homme, et il a été proposé que certains de ces métabolites pourraient être actifs et responsables des actions du Piribédil⁴⁻⁶. Trois métabolites (Figure) ont été synthétisés et étudiés.



Méthodes. 1. Dégénérescence de la voie nigro-néostriée. Des rats mâles Charles River CD de 150 g ont été utilisés. La méthode de UNGERSTEDT et ARBUTHNOTT⁷ a été employée. Les animaux sont anesthésiés par le Pentobarbital (50 mg/kg i.p.), la tête est fixée dans un appareil stéréotaxique L.P.C.. L'aiguille d'une seringue Hamilton (5 µl) est descendue au niveau de la substantia nigra gauche en utilisant les coordonnées AP = 2,420 mm, H = -2,5 mm, L = 1,5 mm de l'Atlas de KÖNIG et KLIPPEL⁸; 4 µl d'une solution de 6-hydroxydopamine (soit 8 µg) sont injectés en 1 mn 30. 12 jours après l'intervention, les Rats sont éprouvés avec l'apomorphine (3 mg/kg i.p.) et soumis à l'action du Piribédil ou des métabolites après 20 jours. Les Rats sont placés dans un «Rotomètre» afin d'enregistrer le nombre de rotations vers la droite de chaque Rat durant 40 min.

2. Injection dans le noyau caudé. Elle est faite chez des Rats mâles Charles River CD de 150 g anesthésiés. L'aiguille de 0,6 mm de diamètre d'une seringue Hamilton (5 µl) est descendue dans le noyau caudé gauche (coordonnées: AP = 7,890 mm, H +1 et L = 2,4 mm)⁸. Le volume injecté est de 2 à 4 µl. Les Rats sont observés pendant 1 h après le réveil de l'anesthésie.

3. Solutions. La 6-Hydroxydopamine a été dissoute dans une solution de Ringer (2 mg/ml) en présence d'acide ascorbique (0,2 mg/ml). Pour les micro-injections dans le noyau caudé, le Piribédil et les autres substances ont été dissouts dans un mélange à parties égales de propanediol 1-2, et de solution de Ringer. Des solutions contenant 20 à 250 µg par µl sont employées, le volume injecté ne dépassant pas 4 µl.

Résultats. 1. Rats avec dégénérescence. Chez les rats présentant une dégénérescence de la voie nigro-néostriée,

l'apomorphine, le Piribédil et ses métabolites, administrés par voie intrapéritonéale, induisent des asymétries différentes. L'effet du Piribédil (25 mg/kg) est moins important que celui de l'apomorphine (3 mg/kg i.p.). Parmi les métabolites, seul le S 584 provoque un nombre de rotations réduit vers la droite chez tous les rats traités. Le S 3284 est inactif et le S 3473 ne provoque des rotations que chez un rat sur 5 (Tableau).

2. Injections locales. L'Apomorphine (60 à 100 µg) injectée dans le noyau caudé, détermine l'apparition de mouvements stéréotypés⁹, 30 min après l'injection. Le Piribédil (200 à 500 µg) provoque une stimulation motrice au réveil et quelques mouvements stéréotypés 20 à 45 min après l'injection. Le S 584 (125 à 250 µg) détermine une asymétrie de posture dès la fin de l'anesthésie. Ce comportement est obtenue avec une dose plus faible que dans le cas du Piribédil. Le S 3284 et le S 3473 (500 µg) ne produisent pas de modifications notables.

Conclusion. Chez les rats porteurs d'une dégénérescence de la voie nigro-néostriée, le Piribédil (25 mg/kg i.p.) exerce une stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux moins importante que celle produite par l'apomorphine (3 mg/kg). Seul parmi les métabolites étudiés, le S 584 induit des effets neuropharmacologiques. Ils sont faibles, mais de même nature que ceux du Piribédil.

Nombre de rotations vers la droite provoqués par l'Apomorphine, le Piribédil et certains métabolites chez le Rat porteur d'une lésion de la voie nigro-néostriée

| Substance | Dose administrée voie i.p. (mg/kg) | Nombre d'animaux | Nombre total de rotations vers la droite, pendant 40 min (moyenne ± erreur standard) |
|-------------|---------------------------------------|---------------------|---|
| Apomorphine | 3 | 10 | 241 ± 24 |
| Piribédil | 25 | 5 | 101 ± 26 |
| S 584 | 25 | 5 | 28 ± 5 |
| S 3284 | 25 | 5 | 2 ± 1 |
| S 3473 | 25 | 1 sur 5 | 51 |

¹ H. CORRODI, K. FUXE et U. UNGERSTEDT, J. Pharm. Pharmac. 23, 989 (1971).

² H. CORRODI, L. O. FARNEBO, K. FUXE, B. HAMBERGER et U. UNGERSTEDT, Europ. J. Pharmac. 20, 195 (1972).

³ J.-C. POIGNANT, M. LAUBIE, D. TSOUCARIS-KUPFER et H. SCHMITT, C. r. Acad. Sci., Paris 275, Série D, 715 (1972).

⁴ D. B. CAMPBELL, A. TAYLOR et P. JENNER, Symposium International Trivastal, Monastir (1972).

⁵ P. JENNER, A. TAYLOR et D. B. CAMPBELL, Symposium International Trivastal, Monastir (1972).

⁶ B. J. MILLARD, D. B. CAMPBELL, P. JENNER et A. TAYLOR, Symposium International de Spectrométrie de Masse, Institut Mario Negri, Milan (1973).

⁷ U. UNGERSTEDT et G. ARBUTHNOTT, Brain Res. 24, 485 (1970).

⁸ J. F. KÖNIG et R. A. KLIPPEL, The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower parts of the Brain Stem (Williams and Wilkins, Baltimore, Md. 1963).

⁹ A. M. ERNST et P. G. SMELIK, Experientia 22, 837 (1966).

Les micro-injections d'apomorphine dans le noyau caudé de rat déterminent la survenue de mouvements stéréotypés. La stimulation locale du Piribédil est moins importante. Parmi les métabolites injectés localement, seul le S 584 induit une asymétrie du tonus à dose faible. La différence entre les résultats obtenus après administration locale et après injection i.p. de S 584, dépendrait de la vitesse d'élimination élevée de ce métabolite, ou d'un franchissement difficile de la barrière hémato-encéphalique lorsqu'il est administré par voie i.p. La constatation d'une teneur suffisante de S 584 au niveau du néostriatum du Rat pourrait étayer l'hypothèse d'une participation de ce métabolite aux effets pharmacologiques du Piribédil. Il existe des différences notables entre d'une part, les effets du Piribédil administré dans le noyau caudé et par voie i.p. et, d'autre part, les effets produits par les trois métabolites actuellement synthétisés. Ces différences ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une stimulation des structures centrales par la molécule de Piribédil elle-même.

Summary. The effects of Piribedil on central dopaminergic receptors were compared with the effects elicited by 3 metabolites of this drug. One of them S-584 = [1-(2-pyrimidyl)-4 (3-4 dihydroxyphenyl) piperazine] showed dopaminergic stimulant properties when administered by the i.p. route, in unilateral nigro-neostriatal lesioned rats. Other metabolites: S 3284 = [1-(2-pyrimidyl)1N-oxydo-4 piperonyl piperazine] and S 3473 = [1-(5 hydroxy 2 pyrimidyl)-4 piperonyl piperazine] were ineffective.

J.-C. POIGNANT, F. LEJEUNE, E. MALECOT,
M. PETITJEAN, G. REGNIER et R. CANEVARI

Division des Recherches Pharmacologiques et Division des Recherches Chimiques, Science-Union et Cie., Groupe de Recherche des Laboratoires Servier, 14, rue du Val d'Or, F-92150 Suresnes (France), 23 juillet 1973.

Effects of PGE₁ on the Frog Ventricular Strip

In previous publications¹⁻³, the effects of PGE₁ on perfused frog heart were described. According to these papers, PGE₁ has no effect on the heart rate but increases contractile force. It was also suggested that PGE₁ and catecholamines have rather similar effects on the cardiac tissue of the frog⁴. A study⁵ on the cat isolated papillary muscle showed that the effect of PGE₁ is mainly mediated by an adrenergic mechanism. PGE₁ increased the sensitivity of isolated rabbit atria to ouabain⁶.

These results prompted us to investigate the effects of PGE₁ on frog ventricular strip after α -blockade, beta blockade and sodium pump inhibition. The present paper describes the results of this investigation.

Methods. Isolated frog ventricular strips were prepared from *Rana esculenta*. Hearts were excised and dropped into Ringer solution (per 1000 ml: 6.5 g NaCl, 0.2 g CaCl₂, 0.2 g KCl and 0.1 g NaHCO₃). The atria were cut away without injury to the ventricle. A strip extending from the heart base to apex was prepared by cutting spirally ventricle. Isolated strips were mounted in a 22 ml. volume bath in Ringer solution and aerated with oxygen. Experiments were performed at room temperature. An isotonic frontal

lever exerted a tension of 2 g on the strip and was kept constant in all experiments. Preparations were allowed to equilibrate for 1 h. The ventricle thus prepared showed regular and spontaneous contraction at a rate of about 30 beats/min. Contractions were magnified 17-fold and recorded on smoked drum. The contact time with PGE₁ was 2 min. After this, the tissue was washed with fresh solution and allowed to restore normal ventricular function for 15

¹ F. BERTI, R. LENTATI and M. M. USARDI, *Med. Pharmac. exp.* 13, 233 (1965).

² S. BERGSTRÖM, L. A. CARLSON and J. R. WEEKS, *Pharmac. Rev.* 20, 1 (1968).

³ S. ARIENTI, F. PICCINI and P. POMARELLI, *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 43, 521 (1967).

⁴ A. J. VERGROESEN and J. DE BOER, *Eur. J. Pharmac.* 3, 171 (1968).

⁵ R. K. TÜRKER, B. K. KIRAN and H. VURAL, *Arzneimittel-Forsch.* 21, 989 (1971).

⁶ R. S. TUTTLE and M. M. SKELLY, in *Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology* (Eds. P. W. RAMWELL and J. E. SHAW; Interscience Co., New York 1968), p. 309.

Percent increase of contraction (mean \pm S.E.)

| | PGE ₁ 50 ng/ml | PGE ₁ 100 ng/ml | PGE ₁ 200 ng/ml | PGE ₁ 400 ng/ml | Norepinephr. 500 ng/ml | Norepinephr. 1000 ng/ml | Epinephrine 250 ng/ml | Epinephrine 500 ng/ml |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Untreated | 8.54 \pm 1.50 <i>n</i> = 23 | 12.34 \pm 2.28 <i>n</i> = 23 | 15.99 \pm 2.75 <i>n</i> = 23 | 21.66 \pm 2.85 <i>n</i> = 23 | 15.14 \pm 2.67 <i>n</i> = 16 | 28.31 \pm 5.52 <i>n</i> = 12 | 25.29 \pm 6.00 <i>n</i> = 7 | 36.82 \pm 6.66 <i>n</i> = 7 |
| Treated with Phenoxybenzamine 500 ng/ml | 10.26 \pm 1.05 <i>n</i> = 7 | 13.08 \pm 1.79 <i>n</i> = 7 | 16.31 \pm 2.05 <i>n</i> = 7 | 26.76 \pm 3.53 <i>n</i> = 7 | 18.43 \pm 4.22 <i>n</i> = 7 | 28.35 \pm 5.16 <i>n</i> = 7 | 32.15 \pm 7.18 <i>n</i> = 7 | 40.46 \pm 5.29 <i>n</i> = 7 |
| Treated with Propranolol 500 ng/ml | 9.90 \pm 2.86 <i>n</i> = 9 | 13.46 \pm 2.86 <i>n</i> = 9 | 14.79 \pm 2.75 <i>n</i> = 9 | 20.81 \pm 2.94 <i>n</i> = 9 | 0.94 \pm 0.57 ^a <i>n</i> = 9 | 0.35 \pm 1.35 ^a <i>n</i> = 5 | — | — |
| Treated with Ouabain 20 ng/ml | 10.48 \pm 1.21 <i>n</i> = 7 | 15.70 \pm 2.01 <i>n</i> = 7 | 20.32 \pm 4.12 <i>n</i> = 7 | 27.55 \pm 5.02 <i>n</i> = 7 | — | — | — | — |

n = Number of experiments. ^a *p* < 0.001 differs from untreated group.