

Vol. LIX. Fascicule 3.

SEPTEMBRE 1951

ARCHIVES INTERNATIONALES
DE
PHYSIOLOGIE

Fondées en 1904 par LÉON FREDERICQ et PAUL HIEGER

PUBLIÉES PAR

HENRI FREDERICQ

Z. M. BACQ et M. FLORKIN

MÉTABOLISME DE L'ADRÉNALINE
INJECTÉE CHEZ LE CHIEN PAR VOIE INTRAVEINEUSE

PAR

BACQ, Z. M., FISCHER, P., LECOMTE, J. et VERLY, W.
(Laboratoire de Pathologie générale, Université de Liège)

(3 figures)

ABONNEMENT :

HERMANN & C^{ie}
ÉDITEURS
6, RUE DE LA SORBONNE
PARIS

IMP. VAILLANT-CARMANNE
ÉDITEUR
4, PLACE ST-MICHEL
LIÈGE

Titre abrégé pour les citations : *Arch. internat. Physiol.*, 1951, LIX.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHYSIOLOGIE publient uniquement des travaux originaux de caractère expérimental, à l'exclusion de toutes « Revues générales », « Berichte », « Ergebnisse », « Analyses » ou « Referats ».

Titre et rédaction. — Les Auteurs choisiront un titre qui donne une idée précise du contenu de leur travail et condenseront leur rédaction de manière à ne dépasser qu'exceptionnellement l'étendue d'une ou de deux feuilles d'impression (16 à 32 pages).

Manuscris dactylographiés. — Nous invitons les Auteurs à fournir des manuscrits dactylographiés sous forme *ne varietur*, et dont la rédaction soit *entièrement terminée* (afin d'éviter sur les épreuves les remanagements et les corrections, très onéreux et qui sont à la charge des Auteurs). Souligner deux fois les noms d'Auteurs.

Résumé. — Chaque article sera suivi d'un court résumé, objectif, pouvant être utilisé directement comme « Analyse » ou « Referat » par les organisations bibliographiques.

Citations. — Les citations seront réunies à la fin de l'article sous la rubrique « Bibliographie ». Elles seront classées par ordre alphabétique des noms d'Auteurs, et numérotées, leur numéro étant rappelé entre parenthèses dans le texte du mémoire.

Chaque citation comprendra :

1° Prénom (ou initiales) et nom de l'Auteur en petites capitales (souligner deux fois dans le manuscrit) ; 2° titre complet en caractères ordinaires ; 3° titre abrégé du *recueil en italique* (souligner une fois dans le manuscrit) ; 4° année ; 5° tome (en chiffres romains) ; 6° la série s'il y a lieu (chiffres arabes entre parenthèses) ; 7° première et dernière pages du mémoire en chiffres arabes.

Les indications *Vol., T., Bd., pag.* sont supprimées.

Exemple : H. ZWAARDEMAKER. Sur une phase réfractaire du réflexe de déglutition. *Arch. internat. Physiol.*, 1904, I, 1-16.

Figures. — Leur nombre doit être limité au minimum strictement indispensable à l'intelligence du texte.

Les dessins seront exécutés à l'encre de Chine sur carton bristol blanc, et uniquement en traits, hachures et points, sans « gris » ni « dégradés ».

Les graphiques originaux doivent être tracés en lignes bien blanches sur fond uniformément noir.

Pour les courbes sur papier quadrillé, employer du papier millimétré noir ou rouge si le quadrillé doit apparaître sur la figure définitive ; du papier millimétré bleu si le quadrillé doit disparaître.

Ce n'est qu'à titre exceptionnel que les « Archives » peuvent accepter de publier des photographies ou des tracés destinés à être reproduits en similiture sur cuivre ; dans ce cas une entente préalable avec la Direction est nécessaire.

Les dimensions de toutes les figures seront réduites au minimum. La dimension des clichés sera telle que toutes les figures puissent être intercalées dans le texte.

Il est d'ailleurs conseillé de fournir des figures originales très grandes, destinées à être réduites aux $\frac{2}{3}$, à la $\frac{1}{2}$, au $\frac{1}{4}$, etc. (la réduction ainsi indiquée porte sur les dimensions linéaires). Tenir compte de la réduction prévue dans les dimensions à donner aux chiffres, lettres et signes conventionnels incorporés dans les dessins et graphiques.

Prêre de réduire dans la même proportion toutes les figures d'un même mémoire.

Les légendes des figures doivent être fournies dactylographiées, sur feuillets séparés, et non incorporées dans le manuscrit.

Tableaux. — Leur nombre et leurs dimensions seront réduits au minimum indispensable. Ne pas publier deux fois les mêmes données numériques, une fois sous forme de tableaux, une autre fois sous forme de courbes.

First paragraph of faint text, appearing to be the beginning of a section or chapter.

Second paragraph of faint text, continuing the narrative or discussion.

Third paragraph of faint text, possibly a transition or a new point.

Fourth paragraph of faint text, the longest block on the page, containing several lines of text.

Fifth paragraph of faint text, appearing as a shorter section.

Sixth paragraph of faint text, possibly a concluding sentence or a small section.

Seventh paragraph of faint text, continuing the text.

Eighth paragraph of faint text, the final block of text on the page.

Reçu le 18 juin 1951.

MÉTABOLISME DE L'ADRÉNALINE INJECTÉE CHEZ LE CHIEN PAR VOIE INTRAVEINEUSE

PAR

BACQ, Z. M., FISCHER, P., LECOMTE, J. et VERLY, W.
(Laboratoire de Pathologie générale, Université de Liège)

(3 figures)

I. — Introduction

L'ensemble des données bibliographiques concernant le métabolisme de l'adrénaline a été récemment revu par BACQ (1). Les conclusions de cette revue sont les suivantes : « La conclusion de ELLIOTT (12) que l'adrénaline disparaît dans les tissus qu'elle influence est incontestablement exacte. 1° L'adrénaline est en partie excrétée telle quelle par le rein et peut être mise en réserve par les tissus et les hématies ; 2° la désamination de l'adrénaline par l'aminooxydase *in vivo* est improbable ; 3° une importante fraction est sulfoconjuguée ; 4° une autre fraction importante est oxydée en substances indoliques ; 5° l'adrénochrome et ses dérivés ont des propriétés physicochimiques et physiologiques intéressantes et méritent d'être étudiées à fond ».

Nous apportons ici le détail de certaines expériences dont il a été tenu compte dans cette revue, mais dont seuls les résultats globaux ont été publiés.

* * *

Les physiologistes ont tendance à accepter sans preuve l'idée que l'adrénaline s'oxyde *in vivo* en suivant un cycle comparable à celui étudié *in vitro* (14), avec passage par des corps indoliques dont l'adrénochrome est le mieux connu (19).

Dans la plupart des travaux sur le métabolisme de l'adrénaline *in vivo*, cette hormone est soit ingérée, soit injectée sous la peau ou dans les muscles. Normalement l'adrénaline n'existe à l'état

libre et actif que dans le sang (où elle est libérée par la médullo-surrénale), ou aux terminaisons des nerfs adrénériques. C'est la raison pour laquelle, dans tous nos travaux, nous n'utilisons que la voie intraveineuse.

* * *

Chez le Chien, deux d'entre nous ont montré que l'administration d'adrénochrome par voie intraveineuse est suivie de l'excrétion 1° de ce corps non modifié (15 %), 2° de dihydroxy-N-méthylindol (70 %), puis 3° d'un dérivé indolique non encore identifié, donnant la réaction de Kumon (6 à 10 %). Le trihydroxy-N-méthylindol, isomère de l'adrénochrome, est excrété tel quel (30 %) et sous forme conjuguée (25 %). Le dihydroxy-N-méthylindol, forme réduite de l'adrénochrome, apparaît dans l'urine inchangé (90 %) ; il est également excrété sous forme du corps indolique déjà signalé (6 %) (17).

Ces différentes substances peuvent-elles être retrouvées après injection d'adrénaline ? Leur mise en évidence permettrait d'apporter un argument majeur pour affirmer la présence d'un stade catabolique commun entre la destruction *in vivo* de l'adrénaline et celle de ses produits d'oxydation *in vitro*.

II. — Techniques

1° Identification et dosage des métabolites

a) L'adrénaline libre est recherchée et dosée biologiquement chez le Chat anesthésié au dial, en prenant comme test la membrane nictitante préalablement éternuée ou sensibilisée par la cocaïne. La solution de référence (stabilisée avec un peu de B. A. L., 6) est établie en partant du stock d'adrénaline racémique qui sert aux injections.

b) Les esters d'adrénaline sont extraits par la technique de RICHTER et MACINTOSH (25). Après hydrolyse acide, ils sont dosés biologiquement en utilisant également la réponse de la membrane nictitante. La perte en adrénaline durant l'hydrolyse au bain-marie bouillant est de 50 % en moyenne. La valeur en esters exprimée en monosulfates sera calculée en multipliant par deux

le chiffre d'adrénaline donné par le test biologique. Deux tests chimiques complémentaires (méthode de Shaw et oxydation par iode) montrent qu'il s'agit d'une activité sympathicomimétique due à l'adrénaline elle-même (5).

c) L'adrénochrome, le dihydroxy-N-méthylindol, le trihydroxy-N-méthylindol, sont recherchés suivant les techniques particulières décrites et justifiées dans un mémoire précédent (17).

d) La teneur de l'urine en indoxyle est mesurée à l'aide de la technique de v. KUMON (21) : copulation à chaud avec la ninhydrine en milieu chlorhydrique. Le corps coloré fourni est extrait par le chloroforme et dosé au photomètre de Pulfrich. La courbe de référence est donnée par une solution d'indol purifié. Le principe du calcul du surplus indolique éventuellement excrété a déjà été exposé (15). La nature chimique des corps ainsi dosés n'est pas établie.

2° Manipulations des animaux

Nous utilisons des Chiens de 10 à 15 kg., sans distinction de race ou de sexe. Après anesthésie au chloralose, une laparotomie médiane permet de dégager et de cathétériser les uretères; l'abdomen est soigneusement refermé. La diurèse est entretenue par un goutte-à-goutte intraveineux de NaCl isotonique et par l'injection du glucose hypertonique.

La carotide droite est ensuite isolée, en respectant le nerf vague correspondant. Elle est reliée à un manomètre à mercure, ce qui permet de contrôler durant toute l'expérience, qui se prolonge 8 à 10 heures, les variations de la pression artérielle.

Pendant l'administration d'adrénaline racémique à doses allant jusqu'à 1 mg./kg., la vasoconstriction et l'hypertension artérielle qui en résulte sont considérables. Elles entraînent rapidement ou de l'œdème pulmonaire aigu, ou un arrêt respiratoire par ischémie des centres. Il est donc nécessaire de freiner cette vasoconstriction par l'emploi d'adréno-lytiques ou de sympathico-lytiques : nous avons utilisé successivement avec succès le 933 F, la yohimbine, le 883 F, l'ergotamine aux doses qui sont reprises plus bas.

Nous employons en outre l'adrénaline racémique, dont les effets physiologiques sont moitié moindres de ceux de l'amine lévogyre.

III. — Résultats

1) Durant la perfusion continue d'adrénaline, la pression artérielle systolique se maintient à un niveau supérieur de 8 à 9 cm. de mercure à la pression témoin. Dès la fin de l'infusion, elle retombe à des valeurs inférieures à la normale ; la cause de cette hypotension n'est pas élucidée : est-elle due à une libération antagoniste d'histamine, ou à une défaillance cardiaque par infarctissement hémorragique ? L'autopsie de nos animaux a en effet montré régulièrement des zones d'infarctus atteignant le myocarde gauche. Durant l'hypertension, l'élimination urinaire est fortement réduite ; elle réapparaît dès la fin de la période d'hypotension secondaire, après injection intraveineuse lente de 20 à 30 ml. de sérum glucosé à 20 %.

2) Les tableaux suivants (tableaux I à V) donnent pour chacun des animaux étudiés les quantités d'adrénaline libre, d'esters d'adrénaline et le surplus d'indol éliminé après injection d'adrénaline racémique.

TABLEAU I

Chien MA III ; mâle ; 8.75 kg. ; 40 mg. de 933 F en 5 doses de 20 en 20 minutes pendant l'injection lente de 10 mg. de d. l. adrénaline (de 11 h. 20 à 13 h. 30).

Heure ; moment de l'injection	Quantité d'urine recueillie en ml.	Adrénaline $\mu\text{g.}$ par ml. d'urine	Quantité totale d'adrénaline libre éliminée, en $\mu\text{g.}$	Esters d'adrénaline en $\mu\text{g.}$	Indols en $\mu\text{g.}$
10 h. 15	—	—	—	—	—
11 h. 20	8	—	—	—	576
12 h. 30	7	14	98	48	444
13 h. 20	1.5	8	12	33	83
13 h. 30	—	—	—	—	—
14 h. 20	4.5	18	81	35	187
15 h. 20	5	—	—	80	196
16 h. 20	3	—	—	335	308
17 h. 20	5	—	—	41	977
18 h. 20	10	—	—	30	100
19 h. 20	12	—	—	30	—
			191	632	Excès de substances indoliques : 1.8 mg. env.

TABLEAU II

Chien MA VII; mâle; 14 kg. Reçoit 10 mg. de yohimbine avant l'injection répétée de 100 μ g. d'adrénaline racémique, jusqu'à une dose totale de 14 mg. en deux heures, de 11 h. 05 à 12 h. 05.

Heure et moment de l'injection	Quantité d'urine recueillie en ml.	Adrénaline μ g. par ml. d'urine	Quantité totale d'adrénaline libre éliminée, en μ g.	Esters d'adrénaline en μ g.	Indols en μ g.
9 h. 35	—	—	—	—	—
10 h. 35	8	—	—	125	1568
11 h. 05	11	—	—	11	1709
12 h. 05	19	—	—	21	420
12 h. 51	—	—	—	1	—
13 h. 05	13.7	0	—	70	516
14 h. 05	62	0.3	19	186	967
15 h. 05	41.5	1	42	220	748
16 h. 05	12.5	4	50	23	480
17 h. 05	5.75	5	29	3	110
18 h. 05	36	1	36	—	—
19 h. 05	30	0	—	—	—
			176	660	Excès de substances indoliques : 1.8 mg. env.

TABLEAU III

Chien MA VIII; mâle; 15 kg. Reçoit 15 mg. de yohimbine avant l'administration de doses nécessaires d'adrénaline racémique, à raison de 100 µg. jusqu'à un total de 15 mg., de 11 h. 15 à 11 h. 50.

Heure et moment de l'injection	Quantité d'urine recueillie en ml.	Adrénaline µg. par ml. d'urine	Quantité totale d'adrénaline libre éliminée, en µg.	Esters d'adrénaline en µg.	Indols en µg.
10 h.	—	—	—	—	—
11 h.	6	—	0	0	231
12 h.	2.5	20	50	0	64
13 h.	24.7	20	494	350	120
14 h.	17.8	11	196	288	125
14 h. 30	11	9	99	30	153
15 h. 30	1	—	—	—	250
16 h. 30	21.5	2.3	50	30	225
17 h.	22	1.1	24	—	211
17 h. 30	17.5	0.1	5	—	310
18 h.	31.5			—	300
18 h. 30	21.5	0.3	15	—	200
19 h.	26.5			—	270
19 h. 30	21	0.5	11	12	210
			944	710	Excès de substances indoliques : 1.9 mg. env.

TABLEAU IV

Chien MA IV; mâle; 12 kg. Reçoit 10 mg. de yohimbine avant la perfusion de 100 µg. d'adrénaline racémique, en 2 h. 07 (de 10 h. 20 à 12 h. 27).

Heure et moment de l'injection	Quantité d'urine recueillie en ml.	Adrénaline µg. par ml. d'urine	Quantité totale d'adrénaline libre éliminée, en µg.	Esters d'adrénaline en µg.	Indols en µg.
9 h. 20	—	—	—	—	—
10 h. 15	16	3.9	63	—	660
10 h. 20	—	—	—	—	—
11 h. 15	6	—	—	—	600
12 h. 15	2	—	—	—	256
12 h. 27	—	—	—	—	—
13 h. 20	24	5	120	—	1080
14 h. 20	5	—	—	—	660
15 h. 20	6.5	—	—	—	490
16 h. 20	5	—	—	—	570
17 h. 20	3	—	—	—	557
17 h. 50	15	—	—	—	1200
18 h. 20	16.5	—	—	—	810
18 h. 35	12	—	—	—	660
18 h. 50	18	—	—	—	540
19 h. 05	27	—	—	—	360
			120		Excès de substances indoliques : 3.5 mg. env.

Les urines de cet animal, qui lors de l'anesthésie par chloralose a présenté des crises convulsives généralisées, renferment une quantité appréciable d'adrénaline libre, avant toute injection intraveineuse de cette amine.

TABLEAU V

Chien MA IX; femelle; 6 kg. Reçoit 6 mg. de yohimbine avant l'injection en une fois de 500 μ g. d'adrénaline, à 15 h. 42 et 17 h. 21. Les esters d'adrénaline et les indols n'ont pas été recherchés.

Heure et moment de l'injection	Quantité d'urine recueillie en ml.	Adrénaline en μ g. par ml. d'urine	Quantité totale d'adrénaline éliminée en μ g.
15 h. 02	6	—	—
15 h. 18	7.3	—	—
15 h. 39	3	—	—
15 h. 42	—	—	—
15 h. 48	0.1	—	traces
15 h. 52	0.1	—	traces
16 h. 08	0.4	1.3	0.5
16 h. 12	0.4	2.5	1
16 h. 18	0.7	1.3	0.9
16 h. 21	0.8	1.5	1.2
16 h. 38	0.7	2	1.4
16 h. 47	0.95	2.1	2
16 h. 59	1.05	1.4	1.4
17 h. 06	0.8	0.8	0.6
17 h. 18	1.1	1.9	2
17 h. 21	—	—	—
17 h. 32	0.3	1	0.3
17 h. 38	0.8	2.4	1.9
17 h. 45	1.6	1	1.6
17 h. 50	2	—	traces
17 h. 57	5	—	traces
			14.8

3) Ni l'adrénochrome, ni aucun produit de réduction, n'ont été mis en évidence dans l'urine des quinze animaux étudiés. Dans un seul cas, une fluorescence anormale a été décelée, mais il nous est impossible d'affirmer qu'elle est due à un dérivé oxydé de l'adrénaline injectée.

IV. — Discussion

L'excrétion urinaire d'adrénaline libre est un fait que nous avons été les premiers à signaler (5), qui a été retrouvé depuis pour la noradrénaline (16) et, en clinique humaine, dans les tumeurs de la

médullaire surrénale (13). Ce dernier fait est intéressant ; il confirme notre unique observation d'adréalinurie chez un Chien chloralosé avant toute injection, et il montre que cette adréalinurie n'est due ni à l'injection préalable d'adrénohytique, ni au shock cardiovasculaire succédant à l'injection de fortes doses d'adrénaline. Nous avons d'ailleurs observé une adréalinurie chez le Lapin non anesthésié après injection d'adrénaline sans protection par adrénohytiques.

La quantité d'adrénaline excrétée telle quelle par les reins est toujours faible par rapport à la quantité injectée. Plus significatif

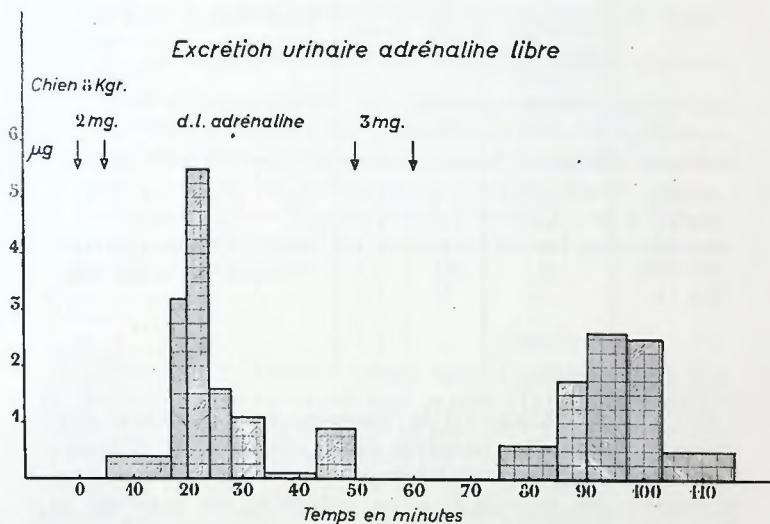


FIG. 1. — Chien mâle de 8 kg. ; penthotal 50 mg./kg. par voie intraveineuse ; vagues intacts.

Injection au temps zéro et à la 50^e minute de 2 mg. et de 3 mg. d'adrénaline racémique, par infusion lente continue.

Excrétion urinaire d'adrénaline libre.

est le fait qu'elle est excrétée à l'état libre longtemps après la cessation de l'injection intraveineuse, alors que les effets immédiats de l'injection ont disparu (fig. 1). Il est difficile de comprendre ce fait sans admettre que l'adrénaline peut sans altération être mise en réserve par certaines cellules (les hématies par exemple,

voir BAIN et coll., 7) ou certains tissus (4), et secondairement se libérer dans le plasma (1).

* * *

Quelles sont les proportions des différents corps retrouvés dans l'urine ?

TABLEAU VI
Résumé des observations.

	Quantité d'adrénaline injectée en mg.	Adrénaline libre en µg.		Esters en µg.		Indols en mg.	
		quantité	%	quantité	%	quantité	%
MA III	10	191	2	632	6.3	1.8	18
MA IV	10	120	1.2	—	—	3.5	35
MA VII	14	176	1.3	660	4.7	1.8	13
MA VIII	15	944	6.3	710	4.8	1.9	13
MA IX	1	15	1.5	—	—	—	—
	En moyenne :		2.5		5.2		20

25 % environ (tableau VI) de l'adrénaline injectée par voie intraveineuse peuvent être retrouvés dans l'urine sous les différentes formes que nous avons recherchées. Ce pourcentage est faible. Nous ne croyons pas, cependant, qu'un métabolite très important de l'adrénaline nous ait échappé. En effet 1° nos observations se limitent aux 6 à 8 heures qui suivent la fin de l'injection ; l'expérience de BEYER et SHAPIRO (10) montre que nous aurions sans doute récupéré beaucoup plus si nous avions pu suivre nos Chiens pendant 24 heures ; 2° notre bilan ne peut faire état ni de l'adrénaline stockée par les tissus (voir 1), ni de l'adrénaline oxydée au-delà d'une structure indolique (substances mélaniques) ou complètement détruite. On sait que le cœur et le muscle strié isolés peuvent détruire la tyramine (8) ; on ne voit pas pourquoi l'adrénaline ne pourrait pas subir en partie un sort identique.

* * *

Tous les phénols sont excrétés sous forme libre et conjuguée (29) ; l'adrénaline obéit donc à une loi générale. Mais le pourcentage d'adrénaline sulfoconjuguée est beaucoup plus considérable (16 à 70 %) chez l'Homme et le Chien lorsque cette amine est *ingérée* (24, 25, 10), ce qui s'explique aisément par le fait que la sulfosynthase est essentiellement concentrée dans la muqueuse intestinale et le foie, à travers lesquels toute l'adrénaline doit passer lorsqu'elle est absorbée par le tractus digestif.

Nos observations confirment les conclusions de FLORKIN et BACQ (18) qui en 1943 n'avaient vu aucune modification du rapport $\frac{\text{S inorganique}}{\text{S esters}}$ après injection *intrapéritonéale* de grandes quantités d'épinine et d'adréalone chez le Chien. L'injection intrapéritonéale est l'équivalent d'une injection intraveineuse lente. La sulfoconjugaison de 600 à 700 $\mu\text{g.}$ d'adrénaline ne peut évidemment modifier de façon appréciable le métabolisme du soufre chez le Chien.

Notre technique dose simultanément les sulfo- et les glycuronoconjugués ; nous n'apportons par conséquent aucune précision sur la nature des esters dosés.

* * *

L'intervention de l'amine-oxydase dans le catabolisme *in vivo* de l'adrénaline a été exclue par l'un de nous (1) pour de multiples raisons dont la principale est qu'on ne peut mettre en évidence dans le sang ou les urines les substances que l'on devrait y trouver si l'adrénaline subissait l'attaque de cet enzyme. Nous n'avons rien observé qui nous incite à modifier cette opinion, malgré les plaidoyers récents en faveur de l'amine-oxydase (11).

* * *

La figure 2 montre que l'adrénaline libre apparaît d'abord, rapidement suivie des esters. Le maximum d'excrétion de l'adrénaline libre est plus rapidement atteint. Les corps indoliques viennent toujours en dernier lieu, et le maximum d'excrétion se situe quelquefois cinq à six heures après la fin de l'administration intraveineuse de l'adrénaline. Cette succession de faits est logique.

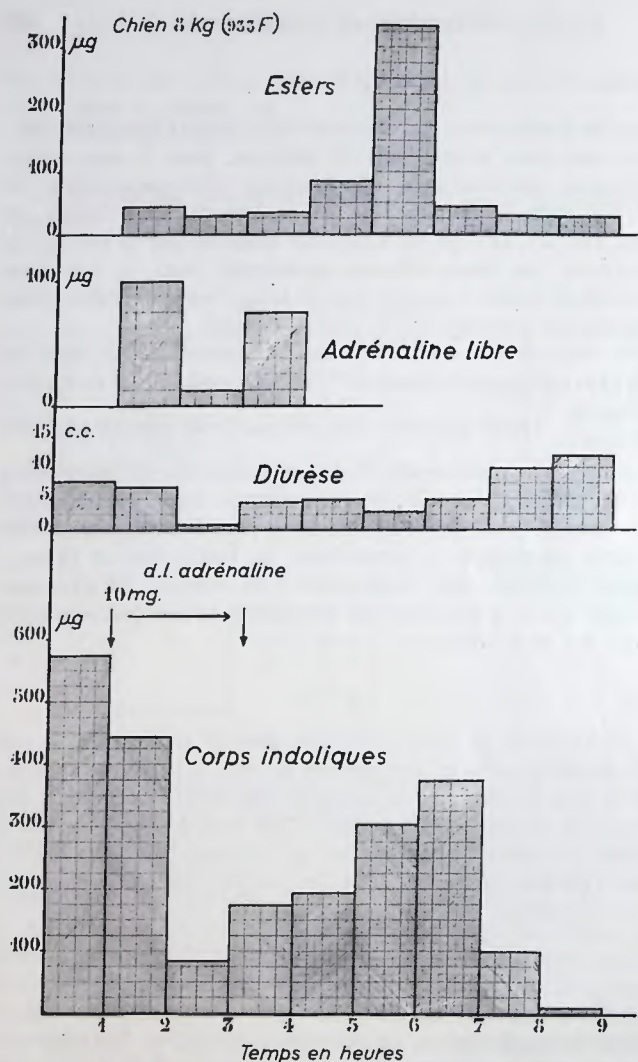


FIG. 2. — Chien mâle de 8 kg. à jeun depuis 12 heures ; penthotal 50 mg./kg. par voie intraveineuse ; vagues intacts. 40 mg. de 933 F en 5 doses de 20 en 20 minutes pendant l'injection lente de 10 mg. d'adrénaline racémique. Diurèse. Excrétion urinaire d'adrénaline libre, des esters d'adrénaline et des corps indoliques.

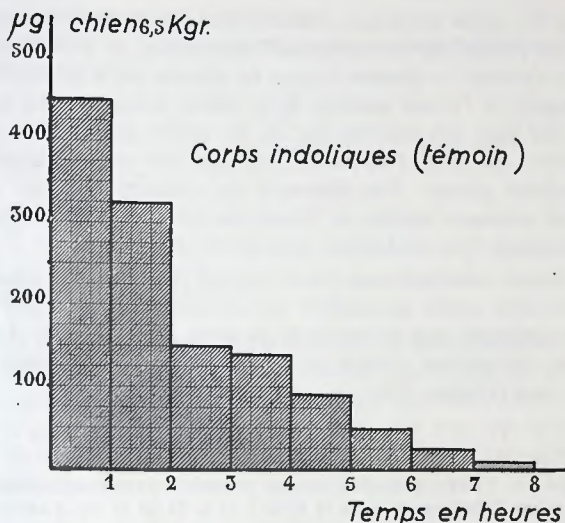


FIG. 3. — Chien mâle de 6,5 kg. à jeun depuis 12 heures ; penthotal 50 mg./kg. par voie intraveineuse, vagues intacts.
Excrétion urinaire des corps indoliques.

Il ne semble pas que l'administration d'un adrénolytique influence le métabolisme de l'adrénaline. En effet, quel que soit le sympathicolitique utilisé : yohimbine, 933 F, ergotamine, qui appartiennent à des familles pharmacodynamiques fort diverses et qui vraisemblablement doivent leur activité adrénolytique à des mécanismes d'action différents, nous retrouvons la même excrétion de conjugués et de corps indoliques.

* * *

A notre sens, l'intérêt de ce travail est essentiellement la démonstration d'une augmentation de l'excrétion urinaire de corps indoliques après injection intraveineuse d'adrénaline. Ce fait mérite d'être discuté en détail, car il constitue la seule preuve chimique de l'oxydation de l'adrénaline *in vivo* via l'adrénochrome.

a) Cette augmentation des corps indoliques urinaires n'est-elle pas due à une exagération du catabolisme protidique ? Les deux

sources des corps indoliques urinaires sont : 1) la résorption intestinale du produit des fermentations bactériennes ; 2) le catabolisme du tryptophane. Le premier facteur est éliminé par le jeûne, et est responsable de l'allure générale de la courbe d'excrétion des corps indoliques chez nos témoins (fig. 3). Le second pourrait fort bien intervenir. En effet, l'adrénaline provoque une augmentation du métabolisme général. Elle déclenche un syndrome d'alarme (28) dont les animaux étudiés ne furent pas exempts (9). Ce dernier s'accompagne d'un catabolisme azoté accru (28).

En dosant simultanément l'urée urinaire chez quelques animaux témoins, nous avons pu montrer que l'augmentation de l'indoxyle ne s'accompagne pas d'une hausse parallèle de la quantité d'urée excrétée, qui décroît d'heure en heure pendant toute la durée de l'expérience (tableau VII).

TABLEAU VII

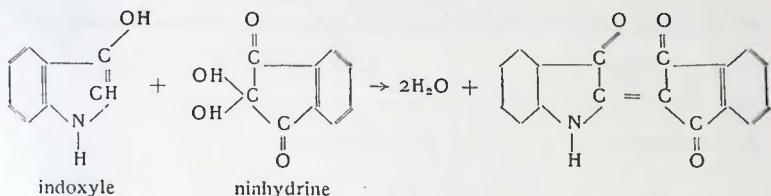
Chien MA 14; 13 kg.; pentothal 500 mg. par voie intraveineuse; yohimbine 26 mg. avant l'administration, de 11 h. 03 à 11 h. 23, de 21 mg. d'adrénaline racémique.

Heure	Quantité d'urine en ml.	Urée en mg.	Indol en µg.
10 h.	—	—	—
11 h. 03	39	29	508
11 h. 23	—	—	—
12 h.	94	19	360
13 h.	28	12	480
14 h.	28	19	420
15 h.	58	13	490
16 h.	91	14	630
17 h.	115	18	830
18 h.	74.5	16	1050
19 h.	53	17	610
20 h.	25	16	760
21 h.	48	15	580
22 h.	73	—	—

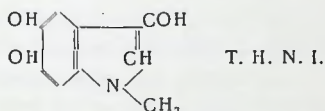
Excrétion nettement accrue de l'indoxyle urinaire, à partir de 16 h. Pas d'accroissement correspondant de l'excrétion uréique.

b) Quels sont ces corps indoliques ?

La réaction de KUMON que nous utilisons met en évidence l'indol et l'indoxyle (21).



Elle est négative avec l'adrénochrome, sa semi-carbazone et son oxime, le hallachrome, etc. (15) qui n'ont pas de double liaison sur le pyrrol. On ne peut toutefois pas affirmer que cette double liaison sur le noyau pyrrol soit la condition suffisante pour que la réaction de KUMON soit positive, puisque le T. H. N. I. (trihydroxy-N-méthylindol monohydrate) ne donne pas la réaction.



D'autre part, étant donné les faibles quantités présentes dans l'urine, on ne peut espérer pouvoir cristalliser et identifier ces dérivés indoliques en suivant les techniques chimiques habituelles.

c) L'injection d'adrénochrome ou de dihydroxy-N-méthylindol (D.H.N.I.) est suivie, chez le Chien, d'une augmentation de l'excrétion urinaire de corps indoliques (tableau VIII). Il semble donc que la destruction de l'adrénaline dans l'organisme suive en partie une marche identique à celle de l'adrénochrome et du T.H.N.I.

Mais alors, pourquoi ne trouve-t-on pas d'adrénochrome ou de T.H.N.I. dans l'urine ou les tissus des chiens injectés d'adrénaline ? Vraisemblablement parce que nos méthodes pour la mise en évidence de ces deux corps ne sont pas assez sensibles. Il ne faut pas oublier : 1° qu'une importante fraction de l'adrénaline injectée est stockée par les tissus sans aucune altération chimique, 2° que l'adrénochrome se fixe préférentiellement dans le foie et le rein qui le transforment en un mélange de dihydroxy-N-méthylindol (non-fluorescent) et

TABLEAU VIII

Résumant les observations de FISCHER et LECOMTE (17) et les nôtres sur le métabolisme de l'adrénaline et de deux de ses dérivés injectés par voie intraveineuse chez le Chien.

Corps injecté	Substance trouvée dans l'urine	
Adrénochrome	Adrénochrome	15 %
	D. H. N. I.	70 %
	Indol	6 à 10 %
Dihydroxy-N-méthyl-indol ...	D. H. N. I.	90 %
	Indol	6 %
Adrénaline	Adrénaline libre	2 %
	Esters	5 %
	Indol	20 %

de son « zwitterion ». On peut fort bien admettre que la fixation des doses relativement faibles d'adrénaline injectée et la lenteur de libération des métabolites au niveau des tissus soient responsables du fait que les concentrations dans l'urine et les tissus d'adrénochrome, de dihydroxy et de trihydroxy-N-méthylindol soient en dessous des concentrations décelables par nos moyens actuels. L'utilisation d'isotopes radio-actifs parviendra vraisemblablement à préciser ce point important.

d) La formation de corps indoliques confirme chimiquement la conception de certains physiologistes qui attribuent les effets durables de l'adrénaline, sur le temps de saignement (RUSVAM et DEROUAUX, 26, 27) et la résistance capillaire (23), à ses produits d'oxydation *in vivo*.

L'action de certains sensibilisateurs à l'adrénaline peut aussi s'expliquer par un effet « antioxygène » qui ralentit l'inactivation de l'adrénaline par oxydation via l'adrénochrome (2, 3, 4, 22).

V. — Résumé

1° L'administration par voie intraveineuse d'adrénaline racémique chez les Chiens anesthésiés et traités par un adrénolytique provoque l'apparition dans l'urine d'adrénaline libre, d'esters d'adrénaline et d'un surplus de corps indoliques.

2° La signification de ces différents métabolites est discutée.

3° L'adrénaline est métabolisée chez le Chien simultanément dans diverses directions dont la plus intéressante, du point de vue physiologique, paraît être celle d'une oxydation présentant de nombreux points communs avec l'oxydation bien connue *in vitro* qui passe par l'adrénochrome et une série de corps indoliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACQ, Z. M. — The Metabolism of Adrenaline. *Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1949, Part II of vol. VC, 1.
2. BACQ, Z. M. — *Arch. internat. Physiol.*, 1936, XLII, 340.
3. BACQ, Z. M. — *Arch. internat. Physiol.*, 1936, XLIV, 14.
4. BACQ, Z. M. — *Arch. internat. Physiol.*, 1936, XLIV, 15.
5. BACQ, Z. M., FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *Arch. internat. Physiol.*, 1948, LXVI, 25.
6. BACQ, Z. M., FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, CXLIII, 583.
7. BAIN, W. A., GAUNT, W. E. et SUFFOLK, S. F. — *Journ. Physiol.*, 1937, XCI, 233.
8. BERNHEIM, F. et BERNHEIM, M. L. C. — *Journ. Biol. Chem.*, 1944, CLIII, 369.
9. BETZ, H. — Communication personnelle.
10. BEYER, K. H. et SHAPIRO, S. H. — *Am. Journ. Physiol.*, 1945, CXLIV, 231.
11. BURN, J. H., et neuf auteurs, particulièrement GADDUM, J. H. — A discussion on the action of local hormones. *Proc. Roy. Soc. B.*, 1950, CXXXVII, 281.
12. ELLIOT, T. R. — *Journ. Physiol.*, 1905, XXXII, 401.
13. ENGEL, A. et v. EULER, U. S. — *Lancet*, 1950, 23 septembre, 387.
14. FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *Rev. Médic. Liège*, 1951, VI, 224.
15. FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *Arch. internat. Physiol.*, 1949, LVI, 327.
16. FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *Arch. internat. Physiol.*, 1950, LVIII, 358.
17. FISCHER, P. et LECOMTE, J. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, sous presse.
18. FLORKIN, M. et BACQ, Z. M. — *Arch. internat. Physiol.*, 1943, LIII, 247.
19. GREEN, D. E. et RICHTER, D. — *Biochem. Journ.*, 1937, XXXI, 596.
20. HARLEY-MASON, J. — *Experientia*, 1948, IV, 306.
21. KUMON . — *Zeitschr. Physiol. Chem.*, 1935, CCXXXI, 205.
22. LECOMTE, J. et FISCHER, P. — *Arch. internat. Physiol.*, 1951, LVIII, 424.

23. PARROT, G. L. — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, CXLIII, 819.
24. RICHTER, D. — *Journ. Physiol.*, 1940, XCVIII, 361.
25. RICHTER, D. et MACINTOSH, F. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1941, CXXXV, 1.
26. ROSKAM, J. et DEROUAUX, G. — *Arch. Int. Pharm. Thér.*, 1944, LIX, 348.
27. ROSKAM, J. et DEROUAUX, G. — *Journ. Physiol.*, 1949, CVIII, 1.
28. SELYE, H. — *Stress. Acta Inc.*, Montreal, 1950, in-8°.
29. WILLIAMS, A. T. — *Detoxication Mechanisms. Chapman et Hall, London*, 1947.

PRINCIPES DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

(Quatrième édition, corrigée et complétée, 1949)

par Henri FREDERICQ,

Professeur à l'Université de Liège

Un volume in-8°, de 460 pages, illustré de 107 figures.

MASSON et Cie
Editeurs
120, Boul. St-Germain, PARIS

VAILLANT-CARMANNE, S. A.
Imprimeurs
4, place St-Michel, LIÈGE

TRAITÉ ÉLÉMENTAIRE

DE

PHYSIOLOGIE HUMAINE

(Deuxième édition, corrigée et complétée, 1944)

par Henri FREDERICQ

Professeur à l'Université de Liège

Un volume in-8°, de 832 pages, illustré de 220 figures.

MASSON et Cie
Editeurs
120, Boul. St-Germain, PARIS

VAILLANT-CARMANNE, S. A.
Imprimeurs
4, place St-Michel, LIÈGE

EXCERPTA MEDICA

Et tous les périodiques médicaux et en donne toutes les analyses en langue anglaise dans la section qui vous intéresse

	Prix Abon. 1 an
Sect. I Anatomy, Anthropology, Embryology and Histology	900 Frs b.
Sect. II Physiology, Biochemistry and Pharmacology.....	1800 Frs b.
Sect. III Endocrinology	600 Frs b.
Sect. IV Hygiene and Medical Microbiology	900 Frs b.
Sect. V General Pathology and Pathological Anatomy	1500 Frs b.
Sect. VI Internal Medicine	1500 Frs b.
Sect. VII Pediatrics	600 Frs b.
Sect. VIII Neurology and Psychiatry	600 Frs b.
Sect. IX Surgery	1000 Frs b.
Sect. X Obstetrics and Gynaecology	600 Frs b.
Sect. XI Oto-, Rhino-, Laryngology	600 Frs b.
Sect. XII Ophthalmology	600 Frs b.
Sect. XIII Dermatology and Venereology	1000 Frs b.
Sect. XIV Radiology	600 Frs b.
Sect. XV Tuberculosis	600 Frs b.

*Prospectus détaillé et spécimen vous seront renvoyés gracieusement par le
dépositaire exclusif pour la Belgique :*

Les Éditions ERASME, S. A.

Section : Librairie Médicale,

226, rue des Alliés, BRUXELLES

Archives Internationales de Physiologie

Conditions de la souscription

Les Archives Internationales de Physiologie paraissent par fascicules de 100 à 120 pages, illustrés de nombreuses figures. Quatre fascicules forment un volume. Le prix du volume 59 (affranchissement compris) est fixé à 500 francs belges. Tarif spécial pour les souscripteurs belges.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la RÉDACTION des Archives au Prof. Henri FREDERICQ, Place Delcour, 17, Liège (Belgique).

Les abonnements se prennent chez :

MM. VAILLANT-CARMANNE, S. A., Imprimeurs-Éditeurs, 4, Place St-Michel, Liège (Chèques postaux : Bruxelles, 43.274)

et dans toutes les librairies scientifiques importantes.

Les volumes anciens se vendent aux mêmes adresses.

Aucune demande d'abonnement n'est reçue par la Direction scientifique de la Revue.

Les auteurs reçoivent gratuitement 40 tirages à part de leurs travaux. Ils peuvent en obtenir un plus grand nombre à leurs frais.

Prix des tirages supplémentaires (*sans remaniement*) du tome 59 (minimum 50 exemplaires) brochage compris (francs belges) :

Cahier de 16 pages : 50 ex., 154,— ; 50 ex. suivants, 129,— ; 50 ex. en plus, 103,—

Cahier de 8 pages : 50 ex., 113,— ; 50 ex. suivants, 94,— ; 50 ex. en plus, 77,50

Cahier de 4 pages : 50 ex., 81,— ; 50 ex. suivants, 71,— ; 50 ex. en plus, 60,—

Couverture : fr. 53,50 par 50 ex. minimum. — Titre spécial, 106 fr.

Les clichés sont offerts aux Auteurs à titre gracieux.