Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 4 (1948)

Heft: 2-3

Artikel: Métabolisme et synthèse de l'adrénaline

Autor: Bacq, Z.M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-306927

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

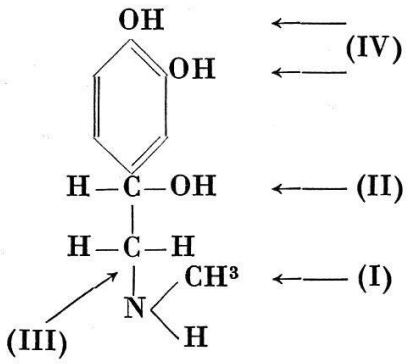
C. D. 612.015.3: 612.45

Laboratoire de pathologie et thérapeutique générales de l'Université de Liége

Métabolisme et Synthèse de l'Adrénaline

Par **Z. M. Bacq**

Quand on considère la formule de l'adrénaline, on voit qu'il existe de nombreux points d'attaque de cette molécule.

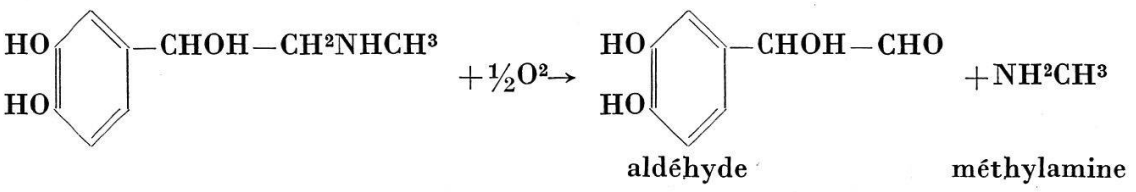


I. Le départ du groupe $-CH^3$ attaché sur l'azote n'est ni démontré, ni vraisemblable. A priori, il n'est pas impossible que l'adrénaline, comme la caféine, soit déméthylée dans l'organisme. Une grande importance théorique s'attache à ce groupe méthyle, car c'est lui qui détermine les propriétés inhibitrices de l'amine, sur l'utérus non gravide de chattes, par exemple (*Barger* et *Dale* [1]). Divers essais infructueux nous ont démontré que seule l'utilisation des isotopes radioactifs (étiqueter le C du $-CH^3$) pouvait nous indiquer l'origine et le sort mystérieux de ce groupe méthyle. L'adrénaline est-elle comme la méthionine un donneur de méthyle ? L'adrénaline reçoit-elle son $-CH^3$ de la méthionine ou de la choline au cours de sa synthèse ? *V. du Vigneaud*, d'après une communication personnelle, s'occupe de résoudre ces points, et on ne peut que s'en réjouir, puisqu'il est très qualifié pour poursuivre les recherches de transméthylation.

II. Le groupe alcool secondaire de la chaîne latérale peut s'oxyder et donner la cétone correspondante. Cette oxydation toutefois ne se ferait qu'après transformation préalable de l'adrénaline en adrénochrome (voir plus loin, *Cohen* [2]).

III. L'aminoxydase

Un enzyme surtout abondant dans le foie et l'intestin inactive l'adrénaline. Schématiquement, la réaction totale est la suivante (*Richter* [3]):



L'aminoxydase n'est pas inactivée par le cyanure ni par le glutathion ou les réducteurs sulfhydrylés (*Blaschko* et coll. [4]). L'enzyme ne s'attaque pas spécifiquement à l'adrénaline, mais à toutes les amines aromatiques ou aliphatiques possédant le groupe $\equiv C-CH^2-N=$. En réalité, *Blaschko*, *Richter* et *Schlossmann*, avaient redécrit, sous le nom d'adrénalinoxydase, la tyraminoxydase ou l'oxydase des amines aliphatiques de *Hare* (5) ou de *Bernheim* (6) et de *Pugh* et *Quastel* (7). Ce système enzymatique fut donc appelé plus correctement aminoxydase et les recherches anciennes de *Ewins* et *Laidlaw* (7 a) sur le métabolisme de la tyramine, et celles de *Guggenheim* et *Löffler* (7 b) sur l'inactivation des amines de putréfaction (tyramine, phényléthylamine, isoamylamine) furent confirmées et précisées.

Laissons de côté les multiples recherches que suscita la mise en évidence de cet enzyme pour nous concentrer sur le sort de l'adrénaline dans l'organisme des mammifères. Cette adrénaline sécrétée par les surrénales passe dans la veine cave et est distribuée à tous les organes avec le sang artériel; en passant dans les poumons, elle ne se détruit pas. Nous avons toujours pensé que l'aminoxydase ne joue qu'un rôle accessoire dans l'inactivation de l'adrénaline (8) et notre opinion s'est confirmée par les faits suivants:

1° L'aminoxydase est concentrée dans le foie, l'intestin et le cerveau. Cette situation stratégique lui permet de protéger l'organisme et ses centres nerveux contre les amines toxiques du type tyramine ou amylamine provenant de l'alimentation ou des putréfactions intestinales (*Pugh* et *Quastel* [7]).

2° L'aminoxydase n'existe pas (*Richter* et *Tingey* [9]) ou très peu concentrée (*Schapira* [10]) dans des tissus qui, comme l'oreille du lapin, inactivent l'adrénaline.

3° L'aminoxydase extraite du foie n'inactive 50% d'une concentration M. 10^{-7} d'adrénaline qu'en 12 minutes. *Kohn* (11) montre que la concentration en adrénaline saturant 50% de l'enzyme est au-dessus de $1{,}5 \times 10^{-2}$ M, ce qui est 40 fois celle de la tyramine. Donc, même en admettant la concentration formidable d'adrénaline M. 10^{-4} (0,018%), l'enzyme

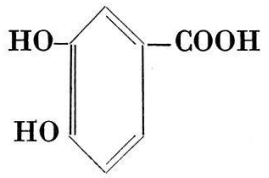
n'agirait qu'à 1% de son activité optimale. Physiologiquement, l'ordre de grandeur de la concentration d'adrénaline dans le sang est de M. 10^{-9}.

4° L'éviscération ou l'arrêt de la circulation dans le foie et l'intestin n'augmentent ni l'intensité ni la durée d'action de l'adrénaline injectée à doses physiologiques dans les veines du chien ou du chat (*Markowitz* et *Mann* [12]; *Bacq* [13]). L'adrénaline injectée dans l'artère d'un membre disparaît en quantité aussi considérable que si on l'introduit dans la veine porte (13).

5° L'argument invoqué par *Gaddum* et *Kwiatkowski* (14, 15, 16) que l'éphédrine sensibilise à l'adrénaline en inhibant l'aminoxydase ne tient pas pour trois raisons: a) que l'éphédrine manifeste cette activité au niveau de tissus privés d'aminoxydase (*Richter* et *Tingey* [9]); b) que l'éphédrine sensibilise à des concentrations très faibles, inactives sur l'aminoxydase (9); c) que la cocaïne abolit les effets de l'éphédrine alors qu'elle augmente ceux de l'adrénaline (*Bacq* [17]).

6° Le fait que la cocaïne et les anesthésiques locaux en général sensibilisent les tissus à l'adrénaline et inhibent l'aminoxydase (*Philpot* [18]) est plus sérieux, mais il n'y a pas de parallélisme entre pouvoir inhibiteur et action sensibilisante (*Tripod* [19]; *Bacq* et *Lefebvre* [20]), et l'hypothèse de *Philpot* n'explique pas pourquoi la cocaïne, au lieu d'augmenter, abolit l'action de la tyramine (*Bacq* [17]) qui, elle, est certainement oxydée «*in vivo*» par l'aminoxydase (7a, 7b). Les phénomènes de sensibilisation aux sympathicomimétiques provoqués par la cocaïne et les anesthésiques locaux sont très complexes et restent inexpliqués (17, 19, 20).

7° Les aldéhydes subissent dans l'organisme une oxydation rapide en acide grâce à l'action de l'aldéhydemutase et de l'enzyme de *Schardinger*. Donc si l'adrénaline est attaquée «in vivo» par l'aminoxydase, on doit retrouver dans l'urine l'acide protocatéchuique:



Weinstein et *Manning* (21) ont observé la présence d'un acide ayant les propriétés de l'acide protocatéchuique dans l'urine de lapins injectés d'adrénaline. Mais leur technique est fautive (*Bernheim* [22]). *Florkin* et nous-même (23) avons mis en évidence des acides phénols par la méthode de *Baumann* dans les urines d'un chien injecté de 150 mg d'épinine, mais l'épinine est un substrat plus favorable que l'adrénaline pour l'aminoxydase et la dose injectée est énorme. *Richter* n'a pas réussi à trouver d'acide protocatéchuique dans ses urines après ingestion de

grandes quantités d'adrénaline (jusque 50 mg). Par contre, on retrouve sous forme d'acide 4-oxyphénylacétique jusqu'à 70% de la tyramine ajoutée en présence d'oxygène à une purée de foie (*Kohn* [11]), ou perfusée à travers le foie de lapin (*Ewins* et *Laidlaw* [7 a]).

IV. Attaque des fonctions phénoliques

Les deux fonctions phénoliques en position ortho sont d'une importance capitale. Ce sont elles qui déterminent l'intensité et la qualité des effets de l'adrénaline et des corps très voisins dits «sympathicomimétiques parfaits» (*Bacq* [24]); leur estérification ou leur oxydation inactive, ou tout au moins modifie considérablement les propriétés de l'adrénaline.

A. Estérification: L'adrénaline est un diphénol; pourquoi la présence d'une chaîne latérale empêcherait-elle l'estérification des fonctions phénoliques, l'inactivation par sulfoconjugaison? *Richter* (25), *Florkin* et *Bacq* (23) ont indépendamment pensé à cette possibilité. Leurs techniques et leurs résultats diffèrent. *Richter* ingère des quantités très considérables d'adrénaline ou d'amines dérivées du catéchol, et en retrouve 30 à 70% dans son urine sous forme d'ester sulfurique, physiologiquement inactif (*Richter* et *McIntosh* [26]) mais qui par hydrolyse régénère l'amine phénolique. Selon *Richter*, la sulfosynthase du foie, qui estérifie les phénols en général, est également l'enzyme qui sulfate un des —OH phénoliques de l'adrénaline. *Bernheim* (22), dans une excellente revue, soulève toute une série de questions auxquelles le travail de *Richter* ne répond pas. La plus grosse objection est que *Richter* ingère l'adrénaline. Cette substance modifiée ou non par les microbes du tube digestif passe d'abord la barrière intestinale, puis traverse le foie tout comme les phénols ordinaires des aliments. Ceci n'a rien de commun avec les conditions de la circulation normale de l'adrénaline. *Florkin* et nous-même (23), avons pensé à cette objection. Notre technique fut la suivante: déterminer la quantité de catéchol qui, injectée chez un chien, provoque l'inversion du rapport $\frac{\text{S minéral}}{\text{S des esters}}$ dans l'urine. Chez un animal de poids moyen, il faut 100 mg. Injecter alors une quantité équimoléculaire d'épinine ou d'adrénalone (on aurait provoqué de graves troubles sinon la mort avec pareille dose d'adrénaline) et suivre les diverses formes du soufre dans l'urine. Le tableau 1 montre qu'il n'y a pas inversion du rapport $\frac{\text{S minéral}}{\text{S des esters}}$ et même que ce rapport reste fort constant. De toute évidence, les amines dérivées du catéchol ne s'estérifient pas comme le catéchol; ce qui ne signifie pas qu'aucune fraction de l'adrénaline ne

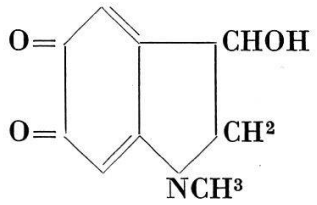
Tableau 1
(d'après *Florkin* et *Bacq* [23])

Expérience	Volume urine des 24 h cm³	Soufre minéral mg	Soufre minéral et soufre des esters mg	Soufre des esters mg	Rapport S min. / S esters
1. Chien 7 kg	89	58,7	69,4	10,7	5,48
	372	114	142	28	4,07
100 mg catéchol sous-cutané	→				
	240	25	82	57	0,44
	550	55	91,6	36,6	1,5
2. Chien 6 kg	300	140	160	20	7
	305	111	136	25	4,44
100 mg catéchol intrapéritonéal	→				
	185	32	116,5	84,5	0,37
	405	299	348	49	6,1
3. Chien 7 kg	415	215	268	53	4,05
	420	160	190	30	5,3
Adrénalone 170 mg intrapéritonéal	→				
	275	210	257	47	4,4
	590	275	377	102	2,69
4. Chien 6,5 kg	475	110,8	151,9	41,1	2,69
	475	202,6	294,4	91,8	2,2
épinine 150 mg intrapéritonéal	→				
	325	138,6	201,4	62,8	2,2
	270	97,2	145,8	48,6	2
	270	97,2	144	46,8	2,07

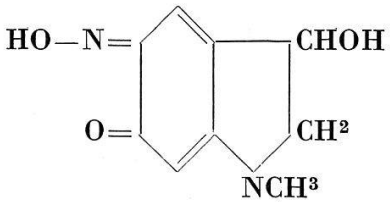
soit sulfoconjuguée. Mais ici encore, le fait que la sulfosynthase est surtout, sinon exclusivement, concentrée dans le foie, est contradictoire avec la disparition de l'adrénaline dans la presque totalité des organes ou tissus à travers lesquels on le perfuse. *Torda* (27) essaye d'expliquer, par leur effet sur la sulfosynthase, les actions de la cocaïne, de l'ergotamine et de la yohimbine, mais nous sommes bien d'accord avec *Bernheim* (22) pour dire que, pour des raisons de technique et de bon sens, ces essais de *Torda* ne signifient rien. *Torda* (28) constate d'ailleurs elle-même que la cocaïne ne modifie pas l'élimination des phénols conjugués ou libres.

B. Oxydation en quinone: En faisant agir en présence d'oxygène une catécholoxydase très active de champignon (*Psalliota campestris*) sur une solution concentrée d'adrénaline à pH 5, *Green* et *Richter* (29) ont réussi à isoler la quinone rouge, le premier et le seul composé chimique-

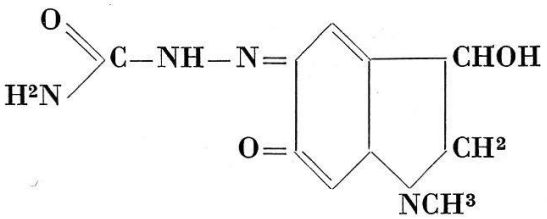
ment identifié jusqu'à ce jour dans cette voie d'oxydation de l'adrénaline. Cette substance dénommée «adrénochrome» par *Green* et *Richter* est la N-méthyl-2:3-dihydro-3-hydroxyindol-5:6-quinone et répond à la formule:



Il y a donc à la fois oxydation des fonctions phénoliques et rabattement de la chaîne latérale. Ce corps est très instable, même à l'état cristallin, au froid et dans le vide; il se transforme en un pigment brun-noir insoluble qui, par définition, est une mélanine. Les conclusions de *Green* et *Richter* ont été confirmées par de nombreux auteurs, notamment *Veer* (30), *Braconier*, *Le Bihan* et *Beaudet* (31). Deux composés stables de l'adrénochrome ont été préparés en bloquant une des fonctions quinones: l'oxime (29, 30) et la semi-carbazone connue sous le nom d'*adrénoxyl* (31).

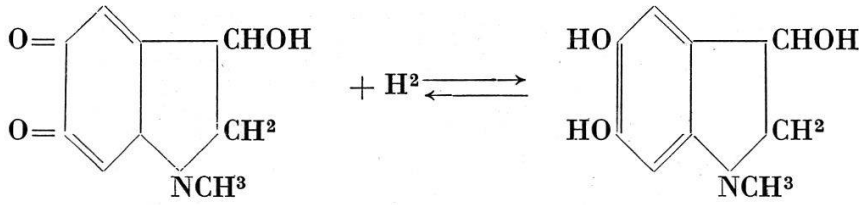


oxime de l'adrénochrome



monosemi-carbazone de l'adrénochrome

L'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome n'est pas l'apanage de la catécholoxydase; elle se fait très bien par les oxydants minéraux, l'oxyde d'argent par exemple (30, 31), par le système cytochrome-indophénoloxydase, présent dans tous les tissus (*Green* et *Richter* [29]) et par un système enzymatique insensible au cyanure présent dans le cœur et les muscles squelettiques (29). Il est vraisemblable, mais non démontré, que la substance responsable de la coloration rouge des solutions d'adrénaline exposées à l'air et à la lumière (surtout aux rayons ultraviolets) n'est autre que l'adrénochrome. En présence d'un réducteur énergique, l'adrénochrome donne un leucodérivé de couleur verdâtre. Il existe un équilibre d'oxydoréduction adrénochrome $\rightleftharpoons$ leucodérivé. L'adrénochrome catalyse un grand nombre de réactions biochimiques grâce à sa qualité d'accepteur d'hydrogène (29) et c'est là sans doute sa principale fonction. Dire que l'adrénochrome est un corps physiologiquement inactif est donc une grave erreur. Il est exact que l'adrénochrome ait perdu la plupart de ses propriétés sympathicomimétiques. Mais l'adrénochrome, comme les quinones, est un poison mitotique (32, 33); il est,



adrénochrome leucoadrénochrome

tout comme son oxime et surtout sa semicarbazone, un excellent hémostatique (34, 35) dépourvu de toxicité (36, 37). La substance oméga à laquelle *Kisch* et ses élèves (38) ont attribué une action catalytique sur l'oxydation de certains acides aminés et sur la respiration tissulaire, est vraisemblablement l'adrénochrome. On rend l'adrénochrome responsable de l'effet Pasteur (39); son action sur la résistance capillaire, son effet vitaminique P, retient l'attention d'un nombre croissant de chercheurs (40, 40a). Malheureusement, l'étude du point de vue chimique des divers stades de la mélanisation de l'adrénochrome ou du leucoadrénochrome (31) se heurte à de grosses difficultés qui ont jusqu'à présent rebuté les meilleurs hommes de science. Nous savons que, entre le stade adrénochrome et le stade mélanine, on voit apparaître dans certaines conditions encore mal définies, une molécule pleine d'intérêt que nous avons appelée *adrénoxine*, douée d'un pouvoir inhibiteur intense sur les muscles lisses et le cœur (*Bacq* et *Heirman* [41]). Ces recherches viennent d'être confirmées par *Caldeyro* (42) au travail duquel nous empruntons les figures 1 et 2. De nombreux travaux indiquent qu'il doit y avoir formation d'une substance vasodilatatrice et cardioinhibitrice au cours du métabolisme de l'adrénaline, mais personne jusqu'à

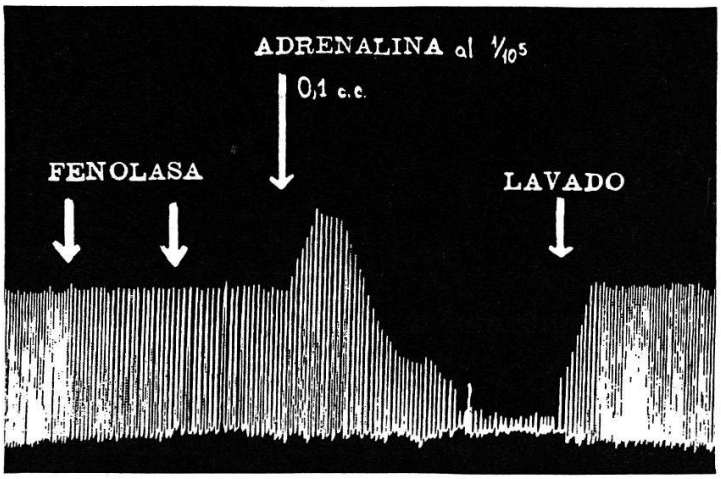


Fig. 1 (d'après *R. Caldeyro* [42]). Cœur isolé de *Bufo arenarum H.* Après addition de phénolase de champignon, l'adrénaline (0,1 cm³ 1.10^{-5}) a une action diphasique, d'abord excitatrice, puis fortement inhibitrice. Ce dernier effet est interprété comme le résultat de la formation d'un composé oxydé particulier purement inhibiteur, l'adrénoxine (voir aussi *Heirman, P.:* Arch. internat. Physiol. **46,** 404 [1938]).

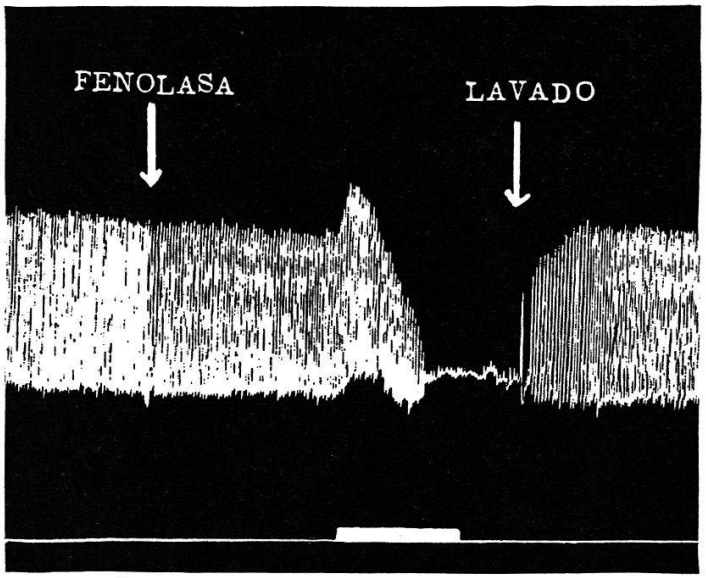


Fig. 2 (d'après *R. Caldeyro* [42]). Cœur de *Bufo arenarum H.* isolé avec son tronc vago-sympathique droit et atropiné pour supprimer les effets de l'excitation vagale. La stimulation du nerf produit après action de la phénolase un effet diphasique: d'abord augmentation de l'ino- et du chronotropisme, puis après un long temps de latence, inhibition complète qui ne cède qu'au lavage. – L'adrénaline libérée par l'excitation sympathique est transformée en «adrénoxine». En absence de phénolase, la même stimulation produit des effets excitateurs purs sans trace d'inhibition (voir aussi *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **46,** 417 [1938]).

présent n'a réussi à saisir cette substance. *Marquardt* (42a) aurait réussi à obtenir régulièrement l'adrénoxine.

Que l'adrénaline soit «in vivo» oxydée jusqu'au stade de mélanine est un fait élégamment démontré par *Bennett* et *Hausberger* (43) sur l'iris du lapin. L'iris d'un jeune lapin dont on supprime l'innervation sympathique ne dépose que très peu de pigment dans ses mélanophores; on reproduit ainsi expérimentalement l'hétérochromie bien connue en clinique humaine. Si on instille de l'adrénaline dans cet œil énervé du seul point de vue sympathique, on réussit à recolorer et même à surcolorer l'iris. C'est donc bien l'adrénaline constamment libérée par l'excitation des nerfs adrénergiques de l'iris qui est le substrat sur lequel agit la phénolase de cet organe. Mais ce cas est vraisemblablement exceptionnel, bien que des observations fortuites indiquent que dans certaines conditions, le même phénomène pourrait se reproduire au niveau du poil.

V. Stockage de l'adrénaline par les tissus

La règle formulée il y a longtemps par *Elliott* «l'adrénaline disparaît dans tous les tissus où elle agit» a été confirmée par la très grande majorité des auteurs. Mais est-il nécessaire d'en conclure que toute adrénaline disparaissant dans un tissu est métabolisée, inactivée? Ne peut-on pas

concevoir que tout ou partie de cette hormone soit fixée dans les cellules sous une forme facilement libérable, mais physiologiquement inactive comme c'est le cas pour l'histamine et l'acétylcholine ? Les phénols ont tendance à quitter les milieux circulants et les liquides extracellulaires pour se concentrer dans les cellules et il semble que l'adrénaline obéisse à cette loi (46). *Bain*, *Gaunt* et *Suffolk* (47) ont observé «*in vitro*» que l'adrénaline ajoutée à du sang passe dans les globules rouges et s'y conserve active pendant fort longtemps. Le plasma ou le sérum contiennent des quantités de substances qui inhibent l'autoxydation de l'adrénaline: ce n'est certainement pas dans le sang que se produit son oxydation rapide.

De la plupart des tissus (cœur, rate, muscle, etc.) des mammifères et de l'homme, on peut extraire de l'adrénaline ou des substances de structure voisine (47, 48, 49) et il semble que l'injection d'adrénaline augmente ce stock tissulaire (*Raab* [48]) jusqu'à une certaine limite qui ne pourrait être dépassée sans troubles graves. Le malheur veut qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante pour le dosage de petites quantités (de l'ordre de 10 à 100 μg) dans les extraits de tissus. Le dosage biologique peut être précis, très fin, et faire des distinctions subtiles entre les différentes amines sympathicomimétiques (49, 50); mais pour éliminer quantité de substances actives qui interfèrent avec le dosage biologique, on est obligé de purifier sévèrement les extraits, et on perd un pourcentage important et variable d'adrénaline au cours de ces purifications, ainsi que nous l'avons vérifié (50). Les dosages chimiques ont le gros désavantage de ne pas être spécifiques malgré les grands progrès accomplis dans ce domaine pendant ces dix dernières années. En réalité, on dose par la méthode de *Shaw*, qui est la plus utilisée, à la fois l'adrénaline, l'artérénol (voir plus loin), d'autres phénols peut-être, et leurs dérivés oxydés. On ne peut donc avoir qu'une idée grossière, mais l'ordre de grandeur des résultats obtenus indique qu'une partie de l'adrénaline mise en circulation est effectivement stockée dans les tissus, où elle est d'ailleurs utilisée pour la transmission de l'excitation nerveuse adrénergique.

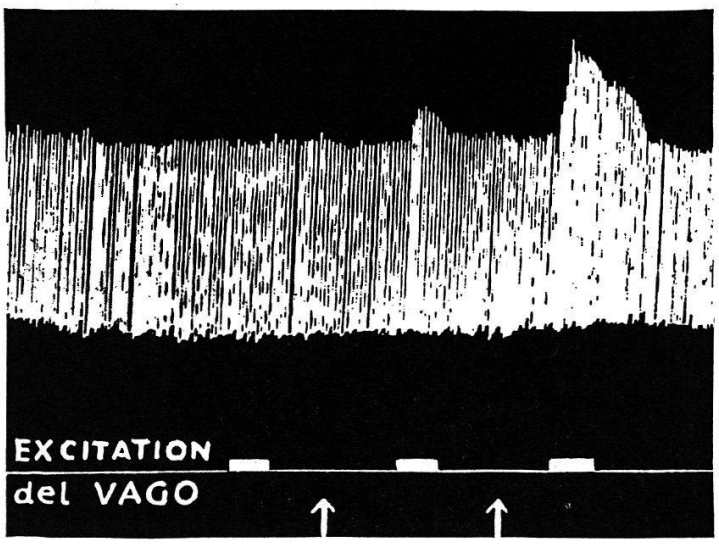
VI. Rôle de l'adrénochrome dans la synthèse de l'adrénaline

Les nerfs adrénergiques agissent sur les glandes et les muscles par libération d'adrénaline; il est évident que l'on doit trouver dans les organes, là où se terminent ces nerfs, soit de l'adrénaline préformée, libérable par l'influx nerveux, soit un précurseur immédiatement inactif qui peut se transformer rapidement en adrénaline. Autrement dit, l'excitabilité sympathique dépend de la présence de ce stock périphérique d'adrénaline ou de précurseur, de «substance-mère».

Nous avons vu qu'un tel stock de substances adrénaliniques a été trouvé dans pratiquement tous les tissus. La question importante qui se pose à l'heure actuelle est de savoir si l'adrénochrome peut jouer ce rôle de précurseur de l'adrénaline, s'il existe une sorte de court-circuit qui permet à l'organisme de réutiliser rapidement pour ses transmissions nerveuses l'adrénaline qui vient de s'oxyder. Cette idée n'est pas nouvelle et nombre d'expériences physiologiques semblent démontrer sa validité.

Si, par exemple, on perfuse avec des solutions salines appropriées un cœur de grenouille (*Bacq*), de crapaud (*Caldeyro* [44], fig. 3) ou une oreille de lapin (*Roskam* et *Derouaux* [45], fig. 4) et qu'on stimule fréquemment le sympathique, on voit petit à petit disparaître l'effet cardioaccélérateur ou vasoconstricteur normal de cette stimulation. Si on ajoute au perfusat de l'adrénaline, on restaure l'effet du stimulus pendant un temps prolongé, de loin supérieur à celui de l'action de l'adrénaline en tant qu'adrénaline; mieux encore, si on ajoute de l'*adrénochrome* au perfusat, on obtient un effet identique. On peut donc rétablir l'efficacité, l'excitabilité périphérique du sympathique adrénergique en fournissant aux tissus un dérivé oxydé de l'adrénaline.

Pour *Roskam* et *Derouaux*, le grand rôle de la médullo-surrénale serait d'entretenir le stock tissulaire de promédiateur adrénalinique. La grosse objection que soulève cette théorie éminemment séduisante, est d'ordre



0,5 cm³ adrénaline $^1/_{10}{}^5$ oxydée par la phénolase (24 h) 0,5 cm³

Fig. 3 (d'après *R. Caldeyro* [44]). Cœur de *Bufo arenarum H.* isolé avec son tronc vago-sympathique droit et atropiné. Le cœur a été lavé et le nerf stimulé de nombreuses fois, de telle sorte que la stimulation nerveuse devient inefficace. Il suffit d'ajouter dans la canule de l'adrénaline (1.10^{-5}) inactivée par la phénolase (c'est-à-dire de l'adrénochrome) pour voir reparaître les effets habituels de l'excitation sympathique (voir aussi *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **36,** 167 [1933]).

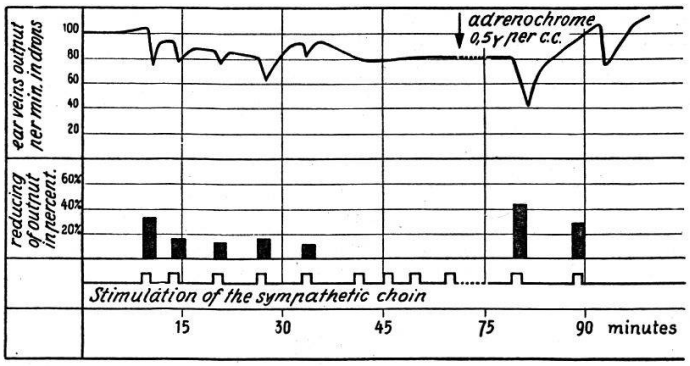
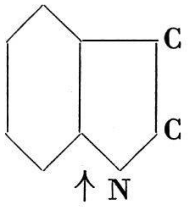


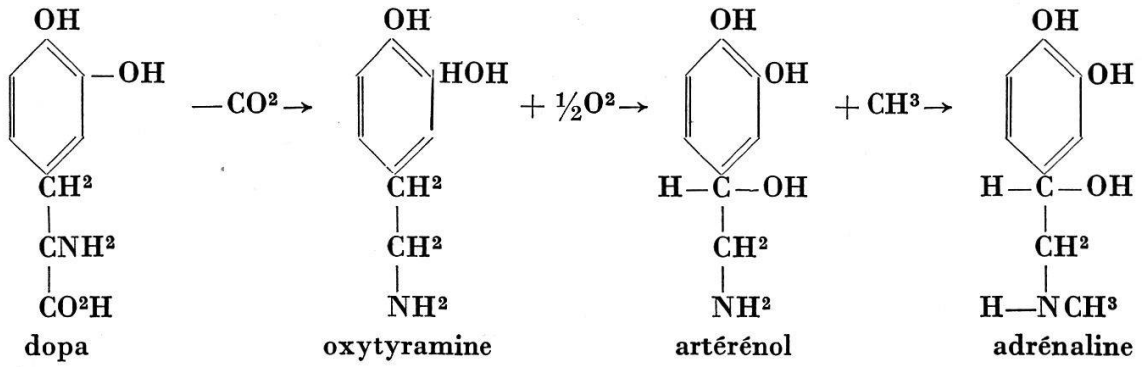
Fig. 4 (d'après *Roskam* et *Derouaux* [45]). Oreille de lapin perfusée au serum de Locke. En haut, nombre de gouttes par minute dans la veine de l'oreille; au milieu, réduction en % du débit de la veine pendant les stimulations du sympathique cervical indiquées dans la ligne inférieure. La stimulation devient de moins en moins efficace et finit par ne plus donner aucun résultat. L'addition de 0,5 μg d'adrénochrome par cm^3 détermine la restauration de l'action vasoconstrictrice sympathique.

chimique. On ne voit pas comment la molécule d'adrénochrome puisse se briser et redonner de l'adrénaline par réduction. Quand on fait agir sur l'adrénochrome les réducteurs les plus énergiques, on obtient toujours le leucodérivé; jamais, jusqu'à présent, chimistes ou biochimistes n'ont réussi à remonter de l'adrénochrome à l'adrénaline. *Le jeu d'oxydoréduction se fait entre l'adrénochrome et son leucodérivé.*

Chimiquement, «in vitro», la rupture du noyau



de l'adrénochrome à l'endroit marqué d'une flèche, n'a jamais été réalisée, ce qui ne signifie pas qu'elle soit impossible biologiquement. Les biochimistes (*Blaschko* [51], *Polonowski*, *Gonnard* et *Pelou* [52], *Vinet* [53], *Holtz* et coll. [54]) considèrent que le précurseur probable de l'adrénaline est la dioxyphénylalanine ou Dopa qui, par décarboxylation, donne la dioxyphényléthylamine ou oxytyramine; ultérieurement, l'oxytyramine se transformerait en artérénol par addition d'un OH alcool secondaire, puis en adrénaline par méthylation de l'azote.



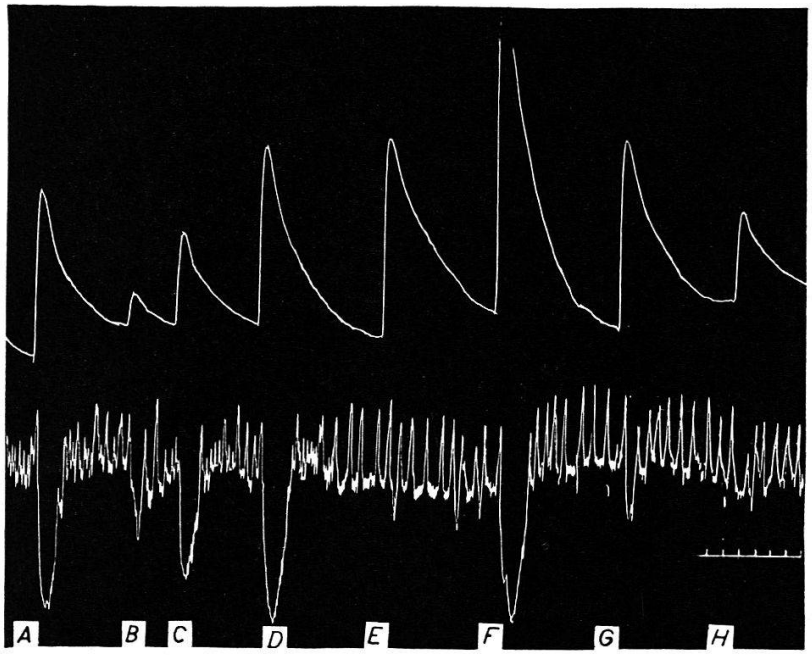


Fig. 5. Chatte non gravide, dial, curare. En haut: membrane nictitante énervée depuis 12 jours. En bas: uterus. Temps en minutes. A: Extrait purifié de 0,23 g de nerfs et artères coronaire humains; B: *l*-adrénaline 0,25 μg; C: *l*-adrénaline 0,5 μg; D: *l*-adrénaline 1 μg; E: *d.l*-artérénol 1 μg; F: Extrait purifié de 0,75 g de rate de cheval; G: Extrait purifié de 0,19 g de rate de cheval; H: Extrait purifié de 0,075 g de rate de cheval. – On voit que l'extrait d'artères coronaires humaines contient vraisemblablement uniquement de l'adrénaline, alors que la rate de cheval possède une amine reproduisant les effets de l'artérénol.

Jamais l'intervention d'un dérivé de l'indol n'a été proposée dans la synthèse de l'adrénaline.

Dans les extraits de tissus des vertébrés (48, 49), on trouve soit de l'adrénaline, soit de l'artérénol, soit un mélange des deux amines. Une seule conception semble susceptible de condenser une masse de faits bien observés: beaucoup d'organes et de nerfs synthétisent les amines dérivées du catéchol. Dans certains tissus, cette synthèse s'arrête au stade d'artérénol; d'autres tissus méthylent l'artérénol et font de l'adrénaline (*Bacq* et *Fischer* [50]). Si l'adrénochrome était le précurseur unique de l'adrénaline, on ne devrait pas trouver d'artérénol dans les tissus.

Il y a donc contradiction entre les conceptions des biochimistes et les résultats expérimentaux des physiologistes: pour ces derniers, l'adrénochrome est un précurseur de l'adrénaline, pour les chimistes, c'est la *l*-dopa qui est la substance-mère de l'adrénaline. Tant que cette contradiction ne sera pas résolue, nous n'aurons pas tous nos apaisements sur le rôle de l'adrénochrome comme précurseur de l'adrénaline.

Résumé

L'adrénaline peut être métabolisée par l'organisme dans des voies très diverses qui vraisemblablement jouent toutes simultanément. L'oxy-

dation en adrénochrome nous paraît la voie quantitativement la plus importante, et est certes la plus intéressante pour les physiologistes et les biochimistes. Une certaine quantité d'adrénaline peut aussi être mise en réserve par les tissus.

Le point de savoir si l'adrénochrome sert à la resynthèse de l'adrénaline, ne peut pas être considéré comme définitivement résolu.

Zusammenfassung

Bei der Umsetzung von Adrenalin durch den Organismus spielen wahrscheinlich gleichzeitig sehr verschiedene Mechanismen eine Rolle. Die Oxydation zu Adrenochrom erscheint uns quantitativ der wichtigste und für die Physiologen und Biochemiker sicherlich der interessanteste Vorgang zu sein. Eine gewisse Menge Adrenalin kann auch durch die Gewebe in Reserve gehalten werden.

Die Frage, ob Adrenochrom zur Resynthese von Adrenalin dient, kann noch nicht als definitiv geklärt betrachtet werden.

Riassunto

L'adrenalina può essere metabolizzata dall'organismo in vie molto diverse che verosimilmente agiscono tutte simultaneamente.

L'ossidazione in adrenocromo ci sembra la via quantitativamente più importante ed è certo la più interessante per i fisiologi e i biochimici.

Una certa quantità di adrenalina può anche essere messa in riserva dai tessuti.

La questione se l'adrenocromo serve alla resintesi dell'adrenalina, non può essere considerata come definitivamente risolta.

Summary

Adrenaline can be metabolized in the organism in very diverse ways all of which probably act simultaneously. Oxidation to adrenochrome appears to us to be the most important quantitative way and is certainly the most interesting for physiologists and biochemists. A certain quantity of adrenaline can also be held in reserve by the tissues.

Whether adrenochrome is used for the resynthesis of adrenaline is a point which cannot be considered to be definitely settled.

Bibliographie extraite d'un catalogue de plus de 300 fiches.

1. *Barger, G.*, et *Dale, H. H.:* J. Physiol. (Brit.) **41,** 19 (1910). – 2. *Cohen, G. N.:* Bull. Soc. Chim. biol. **28,** 104 (1946). – 3. *Richter, D.:* Biochem. J. (Brit.) **31,** 2022 (1937). – 4. *Blaschko, H., Richter, D.*, et *Schlossmann, H.:* J. Physiol. (Brit.) **89,** 6 et 39 (1937); **90,** 1 (1937); Biochem. J. **31,** 2187 (1937). – 5. *Hare, M. L. C.:* Biochem. J. **22,** 968 (1928). – 6. *Bernheim, M. L. C.:* J. biol. Chem. (Am.) **93,** 299 (1931). – 7. *Pugh,*

C. E. M., et *Quastel, J. H.:* Biochem. J. (Brit.) **31,** 286 (1937). – 7a. *Ewins* et *Laidlaw:* J. Physiol. (Brit.) **41,** 78 (1910). – 7b. *Guggenheim, M.*, et *Löffler, W.:* Biochem. Z. **72,** 325 (1915). – 8. *Bacq, Z. M.:* J. Physiol. (Brit.) **87,** 87 (1936). – 9. *Richter, D.*, et *Tingey, A. H.:* J. Physiol. (Brit.) **97,** 265 (1939). – 10. *Schapira, G.:* C. r. Soc. Biol. **139,** 36 (1945). – 11. *Kohn., H. I.:* Biochem .J. **31,** 1693 (1937). – 12. *Markowitz, J.*, et *Mann, F. C.:* Amer. J. Physiol. **89,** 176 (1929). – 13. *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **45,** 1 (1937). – 14. *Gaddum, J. H.*, et *Kwiatkowski, S.:* J. Physiol. (Brit.) **94,** 87 (1938). – 15. *Gaddum, J. H.*, et *Kwiatkowski, S.:* J. Physiol. **96,** 385 (1939). – 16. *Gaddum, J. H.:* Brit. med. J. **1938,** 713. – 17. *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Pharmacodynam. **55,** 190 (1937). – 18. *Philpot, F. J.:* J. Physiol. (Brit.) **97,** 301 (1940). – 19. *Tripod, J.:* J. Physiol. (Brit.) **97,** 289 (1940). – 20. *Bacq, Z. M.*, et *Lefebvre, F.:* Arch. internat. Pharmacodynam. **49,** 365 (1935). – 21. *Weinstein, S. S.*, et *Manning, R. J.:* Science **86,** 19 (1937). – 22. *Bernheim, F.:* The interaction of drugs and cell catalysts. Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1943. – 23. *Florkin, M.*, et *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **53,** 247 (1943). – 24. *Bacq, Z. M.:* Ann. Physiol. (Fr.) **10,** 467 (1934). – 25. *Richter, D.:* J. Physiol. (Brit.) **98,** 361 (1940). – 26. *Richter, D.*, et *McIntosh, F. C.:* Amer. J. Physiol. **135,** 1 (1941). – 27. *Torda, C.:* J. Pharmacol. (Am.) **77,** 123 (1943). – 28. *Torda, C.:* J. Pharmacol. (Am.) **77,** 274 (1943). – 29. *Green, D. E.*, et *Richter, D.:* Biochem. J. **31,** 596 (1937). – 30. *Veer, L.:* Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **61,** 638 (1942). – 31. *Braconier, F.*, *Le Bihan, H.*, et *Beaudet, C.:* Arch. internat. Pharmacodynam. **69,** 181 (1943). – 32. *Lettré, H.:* Chem. Zeitg. **67,** 52 (1943). – 33. *Meier, R.*, et *Schär, B.:* Experientia **3,** 370 (1947). – 34. *Derouaux, G.:* Arch. internat. Pharmacodynam. **69,** 142 (1943). – 35. *Roskam, J.*, *Derouaux, G.*, *Meys, L.*, et *Swalué, L.:* Arch. internat. Pharmacodynam. **74,** 162 (1947). – 36. *Bacq, Z. M.:* C. r. Soc. Biol. **141,** 536 (1947). – 37. *Bacq, Z.M.:* Presse méd. **1947,** 175 (mars). – 38. *Kisch, B.*, et collab.: nombreux travaux dans Biochem. Z. **220–271** (1930–1934). – 39. *Wajzer, J.:* Bull. Soc. Chim. biol. (Fr.) **28,** 341 (1946). – 40. *Javillier, M.*, et *Lavollay, J.:* Acta Chim. Helv. **29,** 1283 (1946). – 40a. *Parrot, J. L.*, et *Cotereau, H.:* C. r. Soc. Biol. **139,** 902 (1945). – 41. *Bacq, Z. M.*, et *Heirman, P.:* Arch. internat. Physiol. **50,** 100 (1940). – 42. *Caldeyro Barcia R.*, Arch. Soc. Biol. Montev. **13,** 67 (1946). – 42a. *Marquardt, P.:* Enzymologia **1947,** sous presse. – 43. *Bennett, G. A.*, et *Hausberger, F. X.:* Arch. exper. Path. (D.) **188,** 41 (1938). – 44. *Caldeyro Barcia R.:* Arch. Soc. Biol. Montev. **13,** 183 (1946). – 45. *Roskam, J.*, et *Derouaux, G.:* Bull. Acad. Méd. Belg., Brux. **1945,** 68. – 46. *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **44,** 15 (1946). – 47. *Bain, W. A.*, *Gaunt, W. E.*, et *Suffolk, S. F.:* J. Physiol. (Brit.) **91,** 233 (1937). – 48. *Raab, W.*, et *Humphreys, R. J.:* J. Pharmac. exper. Ther. **88,** 268 (1946); *Raab, W.:* Amer. Heart J. **33,** 707 (1947). – 49. *Euler, U. S. von:* Acta Physiol. Scand. **11,** 168; **12,** 73 (1946). – 50. *Bacq, Z. M.*, et *Fischer, P.:* Arch. internat. Physiol. **55,** 73 (1947). – 51. *Blaschko, H.:* J. Physiol. **101,** 337 (1942). – 52. *Polonowski, M.*, *Gonnard, P.*, et *Pelou, A.:* Bull. Soc. Chim. biol. **26,** 449 (1944). – 53. *Vinet, A.:* Bull. Soc. Chim. biol. **22,** 559 (1940). – 54. *Holtz, P.*, *Credner, K.*, et *Luedtke, K.:* Arch. exper. Path. (D.) **191,** 87 (1938).