

Le Tolbutamide ne nous ayant servi que de témoin, l'analyse statistique a été moins poussée, mais les résultats globaux se recouvrent (il existe un effet-dose hautement significatif montré par analyse de variance et un effet-rat significatif pour le sodium et la diurèse, hautement significatif pour le potassium).

A notre connaissance, c'est la première fois qu'une telle action diurétique et natriurique est signalée. MAHONEY et GOODMAN¹⁵ avaient pourtant mentionné une action natriurique, mais l'avaient attribuée à une expansion du volume des liquides extra-cellulaires, comme cela est connu. Cela ne peut être le cas chez nos animaux puisque l'injection d'un volume de 0,05 à 0,2 ml de soude à pH 8,5 n'entraîne jamais ces réactions.

Les variations de glycémie ne peuvent être en cause puisque, chaque fois, l'effet est immédiat dans la minute qui suit l'injection (cf. Figures 1 et 2).

Dans le protocole utilisé il est donc difficile d'assimiler simplement l'action des 2 sulfonylurées à une action ADH-like. C'est également ce qui ressort de l'expérimentation

tation tant sur l'animal que sur les membranes sensibles à l'hormone antidiurétique. Dans nos expériences on aurait plutôt une action de type salidiurétique, ce qui est original.

On pourrait proposer, dès lors, une nouvelle hypothèse pour comprendre l'action thérapeutique du Chlorpropamide dans le diabète insipide: cette action serait comparable à celle des salidiurétiques qui améliorent également ces diabètes. Le facteur commun semble être la perte sodée, mais le mode d'action exact est encore hypothétique. Le mode d'action proposé serait donc très différent de ceux décrits¹¹. Il ne s'agit là, évidemment, que d'une hypothèse, mais elle est renforcée par le fait que ces résultats ont été retrouvés chez l'Homme¹³ et le Rat dans d'autres conditions¹⁸.

Ceci permettrait peut-être d'expliquer certaines hyponatrémiées observées au cours de traitement par le Chlorpropamide¹⁷.

Il paraît assez étonnant que dans toutes les expérimentations présentées jusqu'à maintenant on ne se soit attaché qu'à connaître les variations de la «clearance» de l'eau libre et non les variations simultanées de l'élimination sodée. Il ne s'agit peut-être que d'un effet annexe n'ayant aucun rapport avec l'amélioration du diabète insipide, mais l'hypothèse mérite d'être étudiée¹⁸.

Tableau I. Résultats avec le Chlorpropamide 8 animaux; moyenne ± écart type de la moyenne

	Doses	Diurèse ml/15 min	Sodium μEq 15/min	Potassium μEq/15 min
Chlor- propamide (8 animaux)	Témoins	2,07 ± 0,16	4,98 ± 0,65	12,9 ± 3,06
	5 mg	2,32 ± 0,19	5,99 ± 1,35	16,4 ± 2,5
	10 mg	2,82 ± 0,30	22,53 ± 9,98	27,85 ± 4,03
	20 mg	3,92 ± 0,35	95,03 ± 21,72	44,66 ± 4,22

Zusammenfassung. Sulfonylharnstoffderivate wirken bei der mit Wasser belasteten Ratte wie ein Salidiureticum. Dieser Wirkungsmodus ist der Grund weshalb diese Pharmaka wie Salidiuretica bei Diabetes insipidus günstig wirken.

CL. GHARIB, A. M. BURGUBURU,
O. RIVET et J. SASSARD

Tableau II. Résultats avec le Tolbutamide 7 animaux; moyenne ± écart type de la moyenne

	Doses	Diurèse ml/15 min	Sodium μEq 15/min	Potassium μEq/15 min
Tolbutamide (7 animaux)	Témoins	1,87 ± 0,11	52,6 ± 29,3	54,6 ± 12,3
	5 mg	2,2 ± 0,24	74,7 ± 37,4	63,8 ± 13,45
	10 mg	3,0 ± 0,29	168,5 ± 60,8	85,7 ± 12,9
	20 mg	4,07 ± 0,46	339,2 ± 99,3	104,6 ± 20,8

Laboratoire de Physiologie A de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, 8, Avenue Rockefeller, F-69 Lyon 8 (France), 15 juillet 1970.

¹⁵ J. H. MAHONEY et A. D. GOODMAN, New Engl. J. Med. 279, 1191 (1968).

¹⁶ B. DELBARRE et CL. GHARIB, C. r. Soc. Biol., Paris 163, 2431 (1970).

¹⁷ D. FINE et H. SHEDROVILZKY, Ann. int. Med. 72, 83 (1970).

¹⁸ Remerciements: Nous remercions les Laboratoires Pfizer-Clin et Hoechst qui nous ont gracieusement fourni le Chlorpropamide et le Tolbutamide.

Insensitivity to External Hydroxyl Ions of Na Efflux from the Toad Oocyte into K-free Ringer

Elsewhere it was shown that Na efflux from the oocyte of the toad *Bufo bufo* is stimulated by alkalization of the bathing medium¹ or by K removal². The question now arising is whether or not the Na efflux into a K-free medium is similarly affected by a more alkaline pH. The following communication reports results which show that the Na exchange mechanism in the absence of external K is relatively insensitive to the addition of OH⁻ ions to the external medium.

Oocytes of 600–1200 μm in diameter were isolated by dissection under Ringer's solution from the ovaries of specimens of *Bufo bufo*. The composition of the Ringer was that given by BITTAR, DICK and FRY¹. K-free Ringer's solution was prepared by substituting NaCl for KCl in equimolar amount. The oocytes were loaded with

²⁴NaCl as described by DICK and LEA³ and the activity of the ²⁴Na in the effluent was measured by the method of DICK and LEA³ as modified by BITTAR, DICK and FRY¹ and BITTAR² based on the use of plastic phosphor scintillator (Nuclear Enterprises 102A) as the detector.

Shown in Figure 1 is a typical experiment in which K removal, as demonstrated by BITTAR⁴, causes a rise in

¹ E. E. BITTAR, D. A. T. DICK and D. J. FRY, J. Physiol., Lond. 196, 693 (1968).

² E. E. BITTAR, Life Sci., 9, 113 (1970).

³ D. A. T. DICK and E. J. A. LEA, J. Physiol., Lond. 174, 55 (1964).

⁴ E. E. BITTAR, Life Sci., 9, 1049 (1970).

Na efflux. Also shown in this figure is that an external pH change from 7.4 to 8 is without effect on the efflux. The simplest way to explain this result is to suppose that K removal inactivates the $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, leading to stimulation of an Na-Na or Na-Ca exchange diffusion mechanism, the pH optimum of which is less than 8.

However, on occasion a pH shift of the K-free Ringer from 7.4 to 8 causes a slight rise in Na efflux, as illustrated by Figure 2. This raises the possibility that K removal may not always completely inactivate the transport enzyme or that the small amount of K ions left on the surface of the oocyte is sufficient to keep the enzyme partially active. Another explanation would be that a rise in external pH is followed by a rise in the internal

pH, resulting in more Na^+ transport. This would be in keeping with USSING's theory⁵.

The conclusion that the external pH optimum of the Na exchange diffusion mechanism is less than 8 is supported by experiments showing that unless K removal stimulates Na loss, the efflux mechanism is relatively insensitive to the addition of OH^- ions to the bathing medium. This is illustrated by Figure 3.

Having found that external pH influences the size of Na efflux into normal Ringer¹, it seemed of interest to measure the pH of peritoneal fluid in the female toad. This was done in situ with a pH micro-electrode unit (E.I.L., model C-33-B) during the month of May. The pH of peritoneal fluid in 4 toads was found to vary from

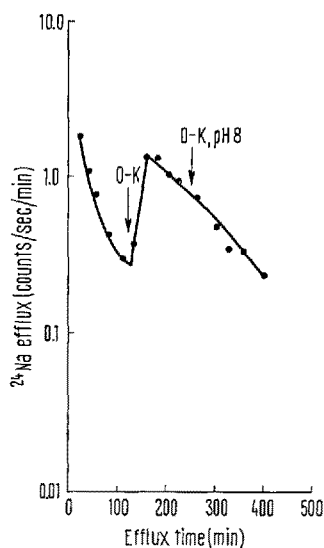


Fig. 1. Semi-log plot showing the lack of effect on Na efflux of a pH shift from 7.4 to 8 of the K-free medium. Shown beforehand is the stimulatory action of K removal (month: April).

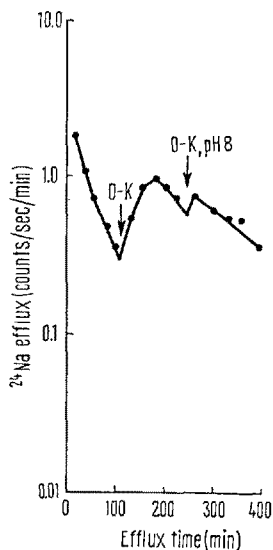


Fig. 2. Slight stimulation of Na efflux into a K-free medium caused by an external pH shift from 7.4 to 8 (month: April).

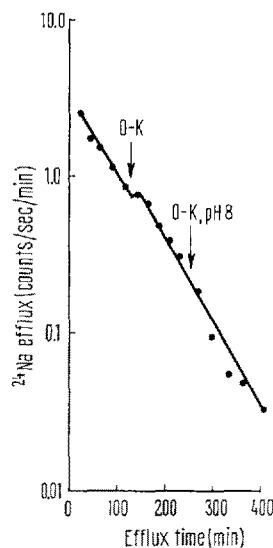


Fig. 3. The lack of effect of both K removal and alkalization of the bathing medium (month: April).

7.6 to 7.9. This pH range does not differ from that obtained by using peritoneal fluid from Dominican female specimens of *Bufo marinus* (M. WOOSTER, personal communication). These observations serve to confirm what had been deduced from earlier experiments, namely that the external pH optimum of the transport enzyme in situ lies in the region of 8, and not 7.4⁶.

Zusammenfassung. An einzelnen Oozyten von *Bufo bufo* wird gezeigt, dass der Natriumtransport in kaliumfreier Ringerlösung gegenüber einer Zunahme des äusseren pH relativ intensiv ist.

E. E. BITTAR⁷

Department of Investigative Medicine,
University of Cambridge, Cambridge (England),
20 July 1970.

⁵ H. USSING, Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. 13, 193 (1948).

⁶ Acknowledgment. This work was supported by the Wellcome Trust.

⁷ Present address: Department of Physiology, University of Wisconsin, Madison (Wisconsin 53706, USA).