

Centre de Recherches Lafon - Maisons-Alfort (Seine) France
et
University of Utah Medical School - Salt-Lake-City U. S. A.

Action comparée de la phénytoïne et d'un homologue sur le système hypophyso-surrénalien*

par

R. L. Cahen et L. S. Goodman

On sait que l'administration de certains médicaments actifs doit être, parfois, interrompue par l'apparition d'effets secondaires fâcheux. Ces phénomènes s'observent en particulier, après administration prolongée; il semble que l'organisme exerce un mécanisme de défense vis-à-vis de l'introduction de substances étrangères. KRANTZ et CARR (1) ont récemment émis la suggestion que l'action des médicaments pouvait se concevoir selon une réaction d'équilibre répondant au principe de LE CHATELIER.

Au cours de l'étude pharmacologique d'agents antiépileptiques, notre attention avait été attirée par des publications américaines insistant sur les réactions secondaires de la phénytoïne. L'hyperplasie des gencives a été rapportée dans 62 % des malades observés par MILLICHAP et MADSEN (2), en particulier chez des enfants et des jeunes adultes; l'hirsutisme a été décrit chez de nombreuses jeunes filles, accompagné d'éosinophilie. Chez l'homme, les mêmes auteurs rapportent un accroissement du libido.

Ces phénomènes secondaires n'apparaissent pas en relation avec la dose de médicament utilisé et disparaissent avec l'interruption du traitement. Certains auteurs avaient avancé l'hypothèse que l'hyperplasie gingivale produite par la phénytoïne était en relation avec le métabolisme anormal de l'acide

* Comunicación 4-11 a las V Jornadas Bioquímicas Latinas, Barcelona, mayo 1959.

ascorbique mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par des études ultérieures chez l'homme et l'animal.

Pour expliquer ces phénomènes, nous avons émis une autre hypothèse, c'est-à-dire une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien, hypothèse dont la démonstration est aisée à réaliser chez l'animal.

En poursuivant l'étude systématique de divers médicaments anti-épileptiques, nous avons été amenés le Professeur GOODMAN et moi-même à examiner les propriétés pharmacologiques d'un homologue de la phénytoïne, la 5-5 diphényltétrahydroglyoxaline-4-one (3), qui s'est montrée d'un index thérapeutique suffisamment élevé pour qu'on l'étudie en clinique. L'expérimentation de ce dérivé a montré qu'il ne produit aucun phénomène secondaire observé avec la phénytoïne.

La formule développée de ce produit que nous désignons sous le nom de code LG-1 et ses relations étroites avec la phénytoïne apparaissent dans la figure I. LG-1 résulte de la substitution en position 2 de l'oxygène de la phénytoïne par 2 atomes d'hydrogène.

Il nous a semblé être en possession de moyens expérimentaux permettant de vérifier si les phénomènes secondaires de la phénytoïne étaient dus à une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien en comparant les effets de la phénytoïne à ceux de LG-1. Si cette hypothèse était exacte, seule la phénytoïne montrerait une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien.

Methodes et Matériel

Du point de vue expérimental, une telle démonstration était aisée ; nous avons utilisé 4 tests différents.

1.^{er} Le test de SAYERS (4) la diminution de l'acide ascorbique des surrénales avec comme test de confirmation, la diminution du poids du thymus.

2.^e L'augmentation de la teneur en glycogène du foie, du muscle et du cerveau.

3.^e L'effet sur la concentration des corticostéroïdes du plasma.

4.^e Un test moins classique, mais de grosse valeur, l'élévation du seuil d'électro-choc par surrénalectomie.

Comme animal d'expérience, nous avons utilisé le rat blanc sur lequel un tel essai était aisé à réaliser, animal qu'il était possible d'obtenir sous la forme d'un matériel homogène en opérant sur des animaux de même souche élevés au laboratoire.

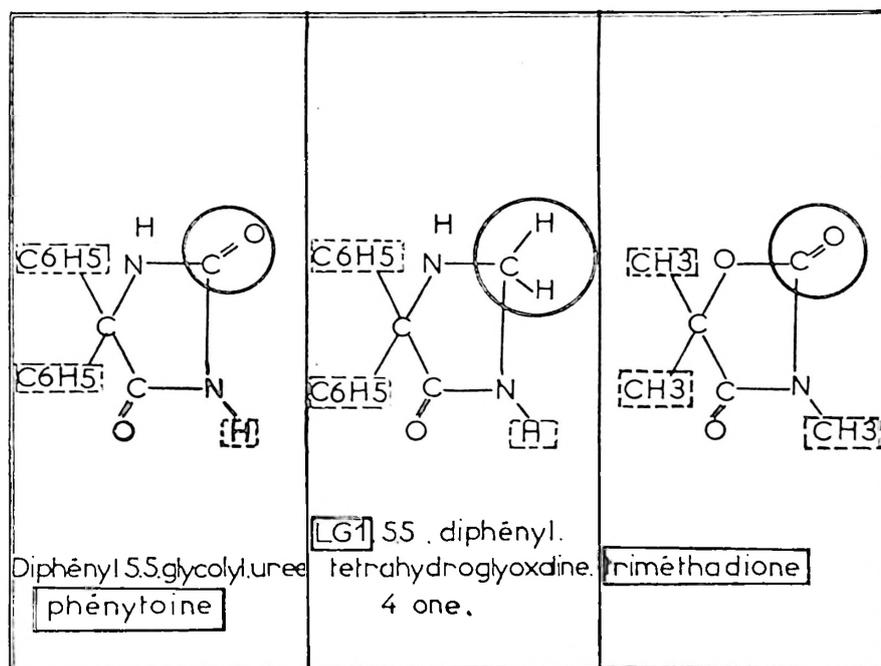
Les animaux ont été divisés en trois groupes, le premier

servant de témoins, le second recevant la phénytoïne, le troisième LG-1. Nous avons réalisé tout d'abord une expérimentation aiguë, en administrant une seule fois une dose relativement élevée de phénytoïne ou de LG-1. Étant donné toutefois que les phénomènes secondaires n'apparaissent que après administration répétée et prolongée, nous avons donc complété les expériences aiguës par des expériences chroniques.

I. Expérimentation aiguë

A) DIMINUTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE DES SURRÉNALES

On a administré soit la phénytoïne 40 mg par voie sous-cutanée, soit LG-1 à la même dose à des rats mâles, le troisième groupe servant de témoins ne recevait aucun médicament. Les surrénales prélevées sur des rats de même portée étaient



pesées, broyées au mortier avec du sable, lavées avec de l'acide trichloracétique. Après centrifugation l'acide ascorbique était déterminé par la méthode de ROE et KEUTHER (5). Les résul-

tats de nos expériences sont illustrés dans l'histogramme suivant (fig. II).

Sur la partie gauche de la figure, on observe que la phénytoïne diminue le taux d'acide ascorbique des surrénales, au contraire, LG-1 ne produit aucune modification chez le rat sacrifié une heure après administration du médicament.

B) TENEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE, DU MUSCLE ET DU CERVEAU

Les résultats illustrés dans la partie droite de la figure II, montrent que la phénytoïne 40 mg/kg augmente la teneur du cerveau, du muscle et du foie en glycogène, déterminée 4 heures après injection.

A une dose presque 4 fois supérieure, 150 mg/kg, LG-1 est pratiquement sans effet.

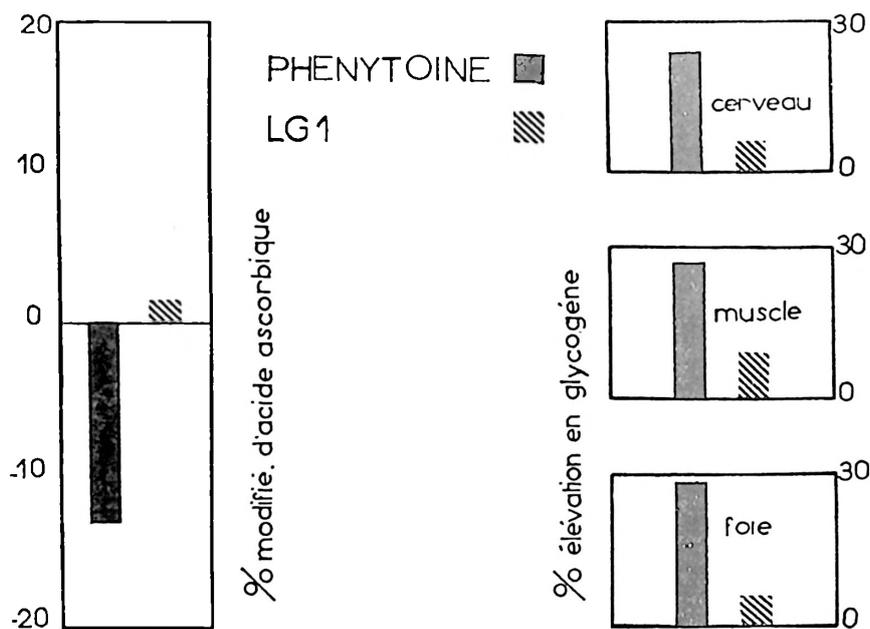


Figure II. — Effets de doses uniques de phénytoïne et de LG1 sur l'acide ascorbique des surrénales et sur le glycogène du cerveau, du muscle et du foie.

En ordonnée, à gauche, le pourcentage d'augmentation de l'acide ascorbique des surrénales par rapport aux témoins non traités. En ordonnée à droite, les pourcentages d'accroissement en glycogène par rapport aux témoins non traités.

C) ELÉVATION DU SEUIL D'ÉLECTRO-CHOC PAR SURRÉNALECTOMIE

Une dose de 40 mg/kg de phénytoïne élève le seuil d'électro-choc d'une façon plus considérable chez le rat hypophysectomisé ou surrénalectomisé que chez le rat intact. Les résultats sont schématisés dans la figure III.

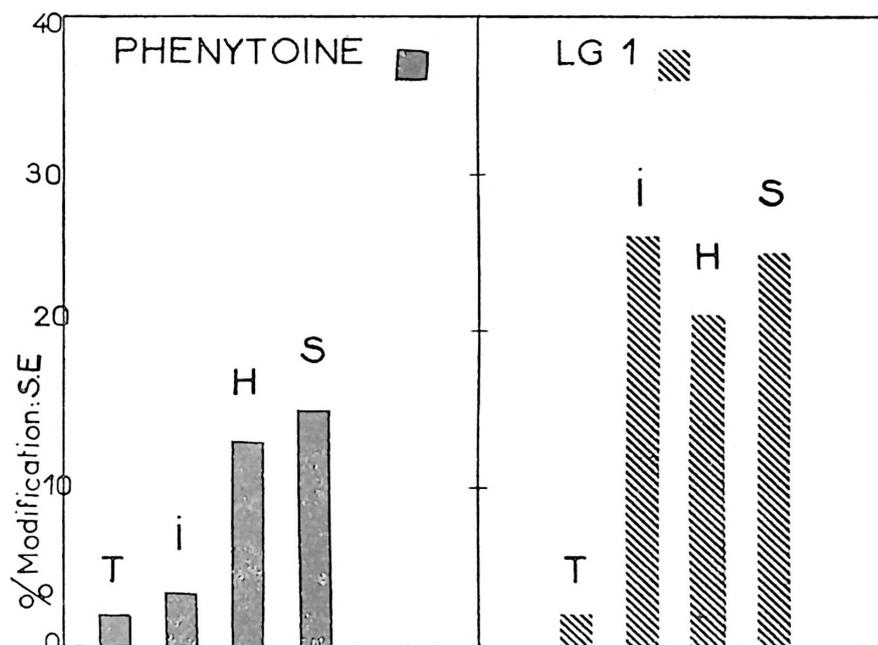


Figure III. — Effets de doses uniques de phénytoïne et de LG-1 sur le seuil d'électro-choc (S. E.) de rats intacts (I), hypophysectomisés (H) et adrénalectomisés (S), comparaison avec des témoins (C).

En ordonnée, pourcentage de modifications du S. E. par rapport au témoin (T).

Dans la partie gauche de la figure on note la différence entre le témoin et le rat intact et le rat hypophysectomisé (H) et adrénalectomisé (S) en ce qui concerne la modification du seuil d'électro-choc.

A droite, on remarque que LG-1, même à la dose beaucoup plus élevée 1 g/kg, exerce le même effet chez le rat hypophysectomisé ou surrénalectomisé.

CONFIRMATION DE CET EFFET

Si comme l'a fait WOODBURY (6) on administre au groupe recevant de la phénytoïne, de la cortisone 4 mg, on note une

diminution du seuil d'électro-choc ; si on administre préventivement la cortisone, on empêche l'élévation du seuil d'électro-choc par surrénalectomie.

II. Experimentation chronique

A) EFFET SUR LE POIDS DES SURRÉNALES ET DU THYMUS

La phénytoïne 40 mg/kg administrée 2 fois par jour pendant 12 jours, diminue le poids du thymus, LG-1 administré dans les mêmes conditions est sans effet. La phénytoïne augmente le poids des surrénales.

La partie gauche de la figure IV illustre le pourcentage de modification du poids du thymus (T) et des surrénales (S) par rapport aux témoins.

B) EFFET SUR LA TENEUR EN CORTICOSTÉROÏDES DU SANG

La phénytoïne comme LG-1 augmente la concentration des

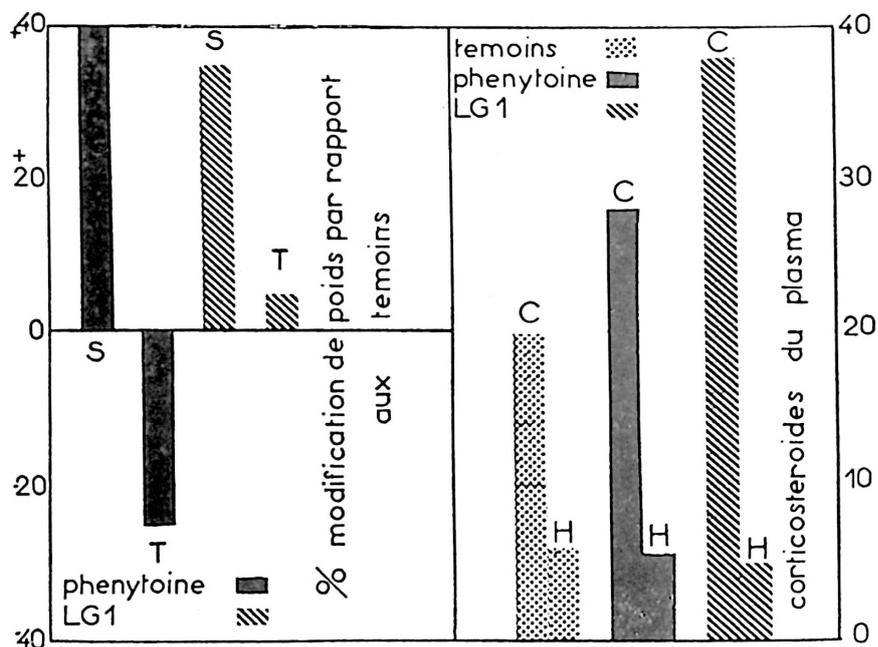


Figure IV. — Influence de l'administration chronique de phénytoïne et de LG-1 sur le poids des surrénales (S) et du thymus (T) et sur le taux des corticostéroïdes du plasma.

En ordonnée à gauche, le pourcentage de modification du poids de l'organe (S) (T) par rapport au contrôle. En ordonnée à droite, teneur en stéroïdes du plasma (C) corticostérone (H) hydrocortisone.

corticostéroïdes dans le sang déterminée par la méthode fluorimétrique de SWEAT (7).

Les résultats obtenus sont représentés dans la partie droite de l'histogramme IV. Par rapport aux témoins, on observe l'augmentation de la cortisone (C) après administration aussi bien de la phénytoïne que de LG-1. Au contraire, en ce qui concerne l'hydrocortisone (H) celle-ci est diminuée exclusivement par LG-1. Ainsi le rapport cortisone (C)/hydrocortisone (H) devient plus élevé dans le groupe recevant LG-1. Étant donné que seule la phénytoïne diminue le poids du thymus et que l'hydrocortisone est plus efficace à produire l'atrophie du thymus, la teneur plus élevée d'hydrocortisone des rats recevant la phénytoïne explique cette atrophie du thymus.

C) ELÉVATION DU SEUIL D'ÉLECTRO-CHOC

Les résultats sont illustrés dans la figure V. La phénytoïne 40 mg/kg répétée pendant 6 jours élève le seuil d'électro-

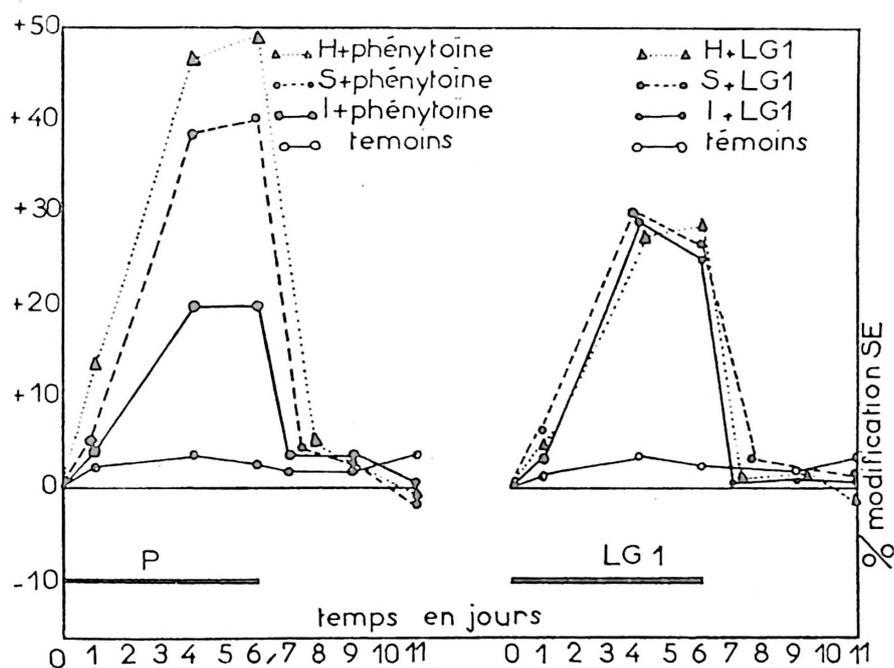


Figure V. — Effets de l'administration répétée de la phénytoïne (40mg/kg) et LG-1 (150 mg/kg) par jour pendant 6 jours, sur le seuil d'électro-chocs (S. E.) de rats intacts (I), surrénalectomisés (S) et hypophysectomisés (H). Comparaison avec des témoins non traités, en ordonnée, pourcentage de modification de S. E. par rapport à la valeur avant traitement (T).
En abscisse : temps en jours.

La ligne pleine représente la durée d'administration du médicament.

choc de 20 % sur l'animal intact, de 40 % chez l'animal hypophysectomisé (H). Par contre, LG-1 à une dose 4 fois plus élevée 150 mg/kg pendant 6 jours augmente ce seuil de 30 % et de la même façon chez 3 groupes d'animaux (H.S.I.) Ainsi, la phénytoïne provoque une stimulation du centre hypophyso-surrénalien persistant pendant toute la période d'administration, alors que LG-1 n'agit pas sur ce centre.

Discussion

Etant donné que la phénytoïne à faible dose potentialise, comme l'a observé WOODBURY (8) l'effet de l'acide carbonique et du pentylènetétrazol, agents qui stimulent la surrénale et étant donné que les convulsions produites avec ces agents sont d'origine subcorticale, il se peut que le lieu de l'action stimulante de la phénytoïne vis-à-vis de la surrénale soit l'hypothalamus. Récemment GELLHORN (9) a montré que l'effet sub-cortical de l'acide carbonique est localisé dans la formation réticulée de l'hypothalamus région qu'on considère comme contrôlant la libération d'A.C.T.H. On peut donc supposer que la phénytoïne active l'hypophyse à libérer l'A.C.T.H., par stimulation du système activateur réticulé.

Les observations rapportées ci-dessus concernent l'effet d'un seul type de médicament : les anticonvulsivants. Il semblerait intéressant de généraliser cette étude à d'autres modificateurs du système nerveux central.

On sait, depuis ADDISON (10) que le système endocrinien influence le système nerveux. HARTMAN (11) le premier a apporté la démonstration expérimentale que les hormones corticosurrénales exercent un effet direct sur le système nerveux central. On peut supposer que réciproquement, le système nerveux central influence le système endocrinien.

On connaît déjà l'effet des barbituriques sur la fonction corticosurrénalienne [HUME et WITTENSTEIN (12), SNYDOR et SAYERS (13)].

BRIGGS et MUNSON (14) ont montré que la morphine suivant les doses stimule ou inhibe le système hypophyso-surrénalien. BAYLISS et STEINBECK (15), CRONHEIM (16) ont observé que les salicylates exercent un effet stimulant sur le système hypophyso-surrénalien.

C'est là l'oeuvre du biochimiste qui possède des techniques précises et sensibles d'étudier systématiquement l'effet des modificateurs du système nerveux central tant sur la sécrétion d'A.C.T.H. que celle d'aldostérone. Les résultats de cette étude

peuvent se révéler féconds en enseignement et sur le mécanisme de l'action des médicaments et sur leurs effets métaboliques.

Résumé

1.^{er} A l'encontre de LG-1, la phénytoïne exerce un effet stimulant sur le système hypophyso-surrénalien tant après administration unique qu'après administration répétée. On peut donc présumer qu'ainsi s'expliquent les actions secondaires notées en clinique avec la phénytoïne (hirsutisme, hyperplasie gingivale).

2.^o La substitution par 2 atomes d'hydrogène de l'oxygène sur le carbone en position 2 de la phénytoïne supprime l'action stimulante sur le système hypophysosurrénalien.

Summary

Comparative action of diphenyl-hydantoin and a homologous on the hypophyso-adrenal cortical system.

The therapeutic use of some medicaments is often restrained by the apparition of annoying secondary effects which increase after long administration.

The secondary effects of diphenyl-hydantoin, recently described by GOODMAN and GILMAN, have called our attention. These consisting frequent phenomenae of hirsutism and gingival hyperplasia, could be explained by a stimulation of the hypophyso-cortical adrenal system.

This hypothese has been verified on the rat using 4 tests :

1.^o) Decrease of the ascorbic acide content in adrenals and weight of thymus. 2.^o) Increase of glycogen content in the liver, muscle and brain. 3.^o) Effect on the blood concentration of corticosteroids. 4.^o) Elevation of the electroshock treshold by adrenalectomy and hypophysectomy.

These effects already patent with only one administration are intensified by succesive administration.

A homologous of the diphenyl-hydantoin, the 5:5-diphenyl-tetrahydroglyoxaline-4-1, does not show, on the contrary, any of these effects.

Bibliographie

- (1) KRANTZ, J. C., et CARR, C. F. : *The Pharmacologic principles of Medical practice The Williams et Wilkins*, Baltimore, page. 87, 1958.
- (2) MILLICHAP, J. G., GOODMAN, L. S., et MADSEN, J. A. : *Neurology* **5**, 700, 1955.
- (3) GOODMAN, L. S., et CAHEN, R. : *Therapie*, **14**, 109, 1959.

- (4) SAYERS, G. : *Physiol. Rev.*, **30**, 241, 1950.
- (5) ROE, J. H. et KEUTHER, C. A. : *J. Biol. Chem.*, **147**, 199, 1943.
- (6) WOODBURY, D. M., PAOLA, S., TIMIRAS AND VERNADAKIS, A. : *Acad. Press. Inc. Publishers*, New-York, 1957.
- (7) SWEAT, M. L. : *Annals. Chem.*, **26**, 773, 1954.
- (8) WOODBURY, D. M., ROLLINS, L. T., GARDNER, M. D., HIRSCHI, W. L. HOGAN, J. R., RALLISON, M. L., TANNER, G. S. and BRODIE, D. A. : *Amer. J. Physiol.*, **192**, 79, 1958.
- (9) GELFHORN, E. : *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **5**, 410, 1953.
- (10) ADDISON, T. : *New Sydenham Soc.*, **36**, 211, 1868.
- (11) HARTMAN, F. A. : *Endocrinology*, **19**, 633, 1935.
- (12) HUME, D. M., and WITTENSTEIN, G. J. : *Acth. conf.*, 134, 1950.
- (13) SYDNOR, K. L., and SAYERS, G. : *Endocrinology*, **55**, 621, 1954.
- (14) BRIGGS, F. N., and MUNSON, P. L. : *Endocrinology*, **57**, 205, 1955.
- (15) BAYLISS, R. I. S. and STEINBECK, A. W. : *Lancet*, **1**, 1.010, 1954.
- (16) CRONHEIM, G., and HYDER, N. : *Proc. Soc. exp. Biol.*, **86**, 409, 1954.