

47

Travail reçu le
19 avril 1971

Modifications morphologiques fonctionnelles des surrénales chez le cobaye irradié protégé ou non par le méthylpéridol

par

Z. FRENKEL, Z. URAY, M. FÀRCÀSANU, G. SIMU
et D. NESTOR

Institut oncologique - Cluj Roumanie.

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DES SURRÉNALES CHEZ LE COBAYE IRRADIÉ PROTÉGÉ OU NON PAR LE METHYLPERIDOL

par

Z. FRENKEL, Z. URAY, M. FARCASANU, G. SIMU
& D. NESTOR.

Agressologie 1971, 12, 2 : 139-147

L'élimination urinaire de 17 hydroxycorticostéroïdes et 17-corticostéroïdes a été déterminée chez des cobayes irradiés avec différentes doses de rayons X, non protégés ou protégés par le méthylpéridol, ainsi que les modifications histologiques des glandes surrénales de ces animaux.

On a constaté une élimination augmentée de ces métabolites le premier jour après l'irradiation, l'augmentation étant plus marquée chez les animaux protégés. Les données histologiques comme la survie des animaux protégés (30 jours) confirment un appréciable effet radioprotecteur du méthylpéridol (Luvatren).

Dans un travail antérieur, URAY, FÀRCÀSANU et MANIU (1970) ont montré l'effet radioprotecteur significatif du Luvatren (méthylpéridol) chez les souris irradiées avec des doses léthales de radiations X ou γ .

En continuant ces recherches dans le but de vérifier chez les autres espèces animales les résultats obtenus et d'étudier le mécanisme radioprotecteur de cette drogue neuroleptique, nous avons étudié les modifications morphologiques et fonctionnelles de la cortico-surrénale chez le cobaye irradié avec des doses léthales, non-protégé ou protégé par le Luvatren.

Matériel et méthode.

Les expériences ont été effectuées sur des cobayes mâles de 350-400 g maintenus à un régime standard d'élevage.

A) Pour la détermination des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCs) et 17-cétostéroïdes (17-Cs) urinaires les animaux

ont été introduits individuellement dans les cages à métabolisme (Glassexport-Praha) pour la collecte séparée de l'urine. Pendant 5-7 jours, on a dosé quotidiennement le niveau de l'excrétion de ces métabolites urinaires, celle-ci constituant la détermination des valeurs de base.

Ensuite, les animaux ont été irradiés en cages spéciales en plastique, les conditions de l'irradiation étant les suivantes : appareil de radiothérapie Sphérotex (220 KV, 10 mA, 1 Cu, DSP 40 cm, débit 80 R/min.). On a irradié le corps entier aux doses de 500, 800 et 2 000 R.

L'effet radioprotecteur du Luvatren a été recherché en injectant aux cobayes soit 16 mg/kg, soit 50 mg/kg du produit (Luvatren Cilag, chem. Suisse) 20-25' avant l'irradiation totale avec 800 R. Les animaux témoins ont été injectés avec du soluté salé isotonique en quantité identique.

Après irradiation, pendant 5-6 jours on a déterminé quotidiennement les valeurs des 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHCs) et 17-cétostéroïdes (17-Cs) urinaires, pour chaque série expérimentale en utilisant 6-9 cobayes, par lots de trois animaux. Le dosage de 17-OHCs a été effectué par la méthode PORTER-SILBER (JAYLE, 1962).

Les 17-Cs, après une hydrolyse enzymatique avec du suc de *Helix pomatia* ont été extraits par l'éther, et les extraits

après purification avec des pastilles d'hydroxyde de potassium ont été porté au sec. (JAYLE, 1962).

Le dosage colorimétrique a été fait par la méthode de CALLOW, les extraits étheriques des chromogènes de ZIMMERMANN étant déterminés avec un Spekol (ZEISS - JENA), au calcul en appliquant la correction ALLEN (JAYLE, 1962 ; HENRY, 1965). On a vérifié que le Luvatren à lui seul ne

forme pratiquement pas de chromogènes dans les conditions des réactions PORTER-SILBER ou ZIMMERMANN.

Pour une meilleure comparaison des résultats des différents lots, les données des déterminations en valeurs absolues ont été transformées en valeurs relatives. Pour chaque lot, on a calculé la moyenne des valeurs de base de 17-OHCs respectivement 17-Cs (avant l'irradiation) (Tableau I).

TABLEAU I
VALEURS DE BASE MOYENNES DES 17-OHCs ET 17-Cs
(en g \pm erreur-type/S.M./)

	17-OHCs	S.M. %	17-Cs	S.M. %
1) 500 R	268 \pm 18,6	6,5	367 \pm 39	10,6
2) 800 R mâles	128 \pm 7	5,4	80 \pm 7,9	10
3) 800 R femelles	115 \pm 11,6	10	69 \pm 8	11,5
4) 2000 R	145 \pm 14,3	10	291 \pm 17,7	6
5) Luvatren 16 mg/kg	276 \pm 26,2	9,4	377 \pm 46	12,2
6) Luvatren 50 mg/kg	124 \pm 6,1	4,9	72 \pm 8,6	12
7) 800 R + Luvatren 16 mg/kg ..	125 \pm 18	14,4	201 \pm 17	8,5
8) 800 R + Luvatren 50 mg/kg ..	153 \pm 15	10,	166 \pm 18	10,8

En rapport avec ces valeurs moyennes de base, on a exprimé en pourcentage les variations quotidiennes des éliminations hormonales après l'irradiation des lots respectifs.

B) La survie des animaux irradiés non-protégés et protégés a été observée pendant 40 jours.

C) D'autres lots d'animaux irradiés avec 800 R non-protégés ou protégés avec Luvatren, ont été sacrifiés les deuxième, cinquième et dixième jours après l'irradiation.

Les glandes surrénales provenant des animaux de deux lots, ont été fixées au fixateur de CARNOY et incluse en paraffine ; les coupes ont été colorées à l'hématoxyline-éosine et avec la coloration HOTCHKISS-MAC MANUS pas pour mucopolysaccharides neutres.

Résultats.

A. Les données expérimentales indiquées sur les tableaux II et III, et représentées sur les graphiques 1 et 2, montrent que chez le cobaye irradié à doses léthales ou surléthales, la première journée

après l'irradiation, l'élimination des métabolites hormonaux d'origine cortico-surrénale est significativement augmentée. Cette augmentation 17-OHCs et 17-Cs urinaires chez les cobayes non-protégés est directement proportionnelle aux doses de rayonnement. D'habitude ces valeurs baissent les jours suivants en dessous des niveaux normaux avec une éventuelle tendance à revenir à la normale.

Chez les animaux irradiés avec 2 000 R, l'excrétion de 17-OHCs, après une baisse la deuxième et la troisième journée, s'élève de nouveau au-dessus des valeurs normales. Pour voir la mesure dans laquelle les hormones testiculaires contribuent à l'augmentation des 17-Cs après l'irradiation, ces hormones ont été aussi déterminées sur un lot de cobayes femelles non-protégées, irradiées avec 800 R. Comme il est visible sur la figure 2 il n'y a pas de différences significatives entre les lots correspondants des cobayes mâles, et femelles, ce qui indi-

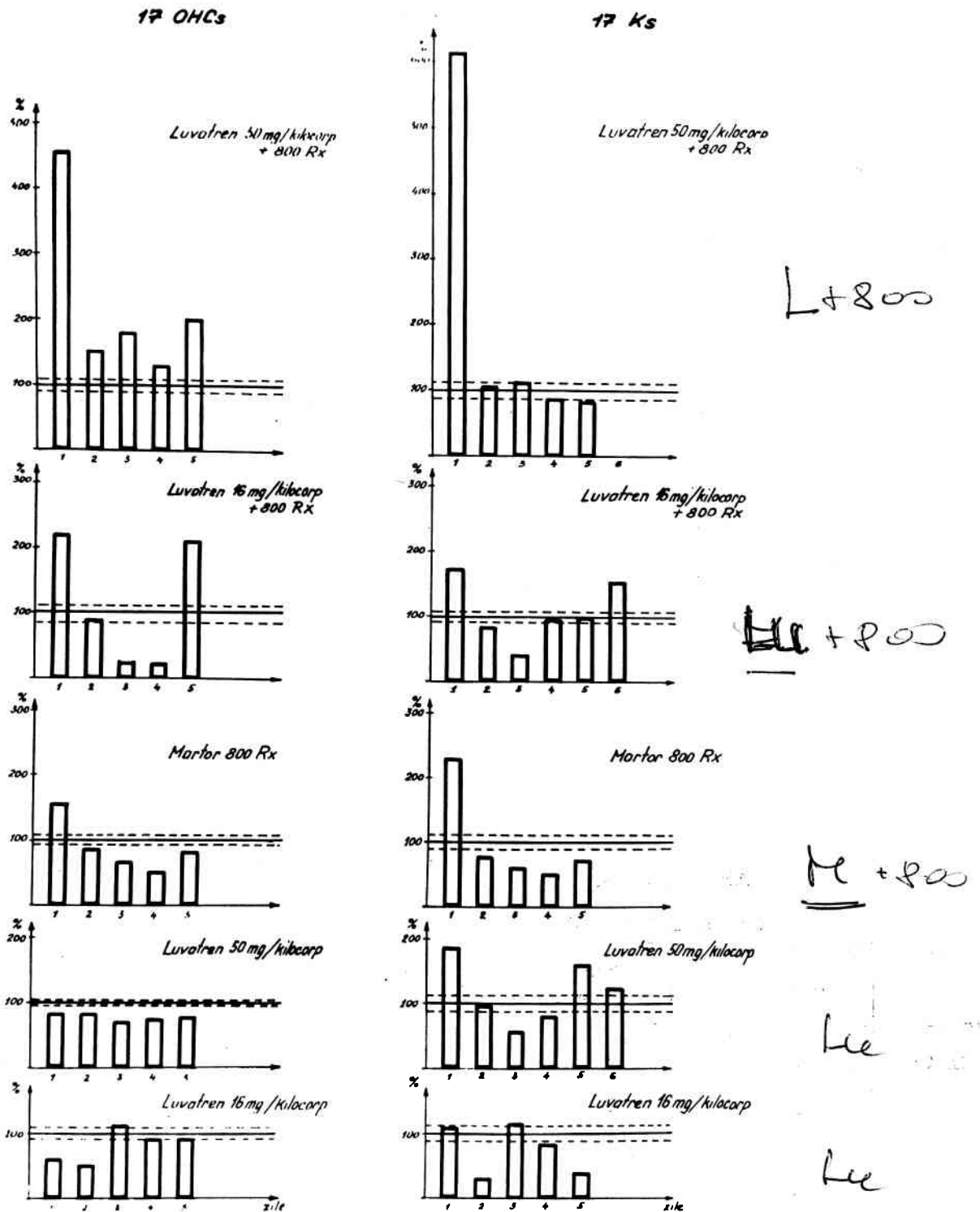


FIGURE 1

Variations quotidiennes (en pourcentage) des éliminations des 17-OHCs et 17-Cs urinaires chez les cobayes irradiés non-protégés et protégés.

une participation insignifiante des testicules dans la fabrication des 17-Cs urinaires dans les conditions mentionnées.

Les données concernant les animaux protégés mentionnées sur la figure 1. Il en résulte qu'à ces doses le Luvatrene offre seulement un fai-

ble effet protecteur ; l'élimination hormonale après l'irradiation (avec 800 R), est comparable à celle des animaux non-protégés, irradiés avec la même dose.

Chez les cobayes protégés avec des doses supérieures de Luvatrene (50 mg/kg) le premier jour

TABLEAU II
VARIATIONS QUOTIDIENNES (en pourcentage)
DES ELIMINATIONS DES 17-OHCs ET 17-Cs URINAIRES
CHEZ LES COBAYES IRRADIES NON-PROTEGES

	Jours	500 R	800 R mâle	800 R femelle	2000 R
17-OHCs	1	62	160	150	430
	2	82	80	90	43
	3	40	105	27	66
	4	54	40	60	254
	5	27	80	83	132
	6	24			330
17-Cs	1	114	181	277	540
	2	70	57	95	96
	3	54	90	29	105
	4	82	61	40	135
	5	30	80	63	75
	6	61			

TABLEAU III
VARIATIONS QUOTIDIENNES (en pourcentage) DES ELIMINATIONS
DES 17-OHCs ET 17-Cs URINAIRES
CHEZ LES COBAYES IRRADIES NON-PROTEGES ET PROTEGES

	Jours	Luvatren 16 mg/kg	Luvatren 50 mg/kg	800 R	800 R + Luvatren 16 mg/kg	800 R + Luvatren 50 mg/kg
17-OHCs	1	60	83	155	220	455
	2	51	82	85	87	150
	3	111	70	66	24	180
	4	90	75	50	20	125
	5	90	77	81	212	200
17-Cs	1	108	187	229	173	615
	2	30	97	76	82	105
	3	116	56	60	40	108
	4	85	80	50	96	85
	5	38	160	71	98	80
	6		124		153	

17 OHCs

17 Cs

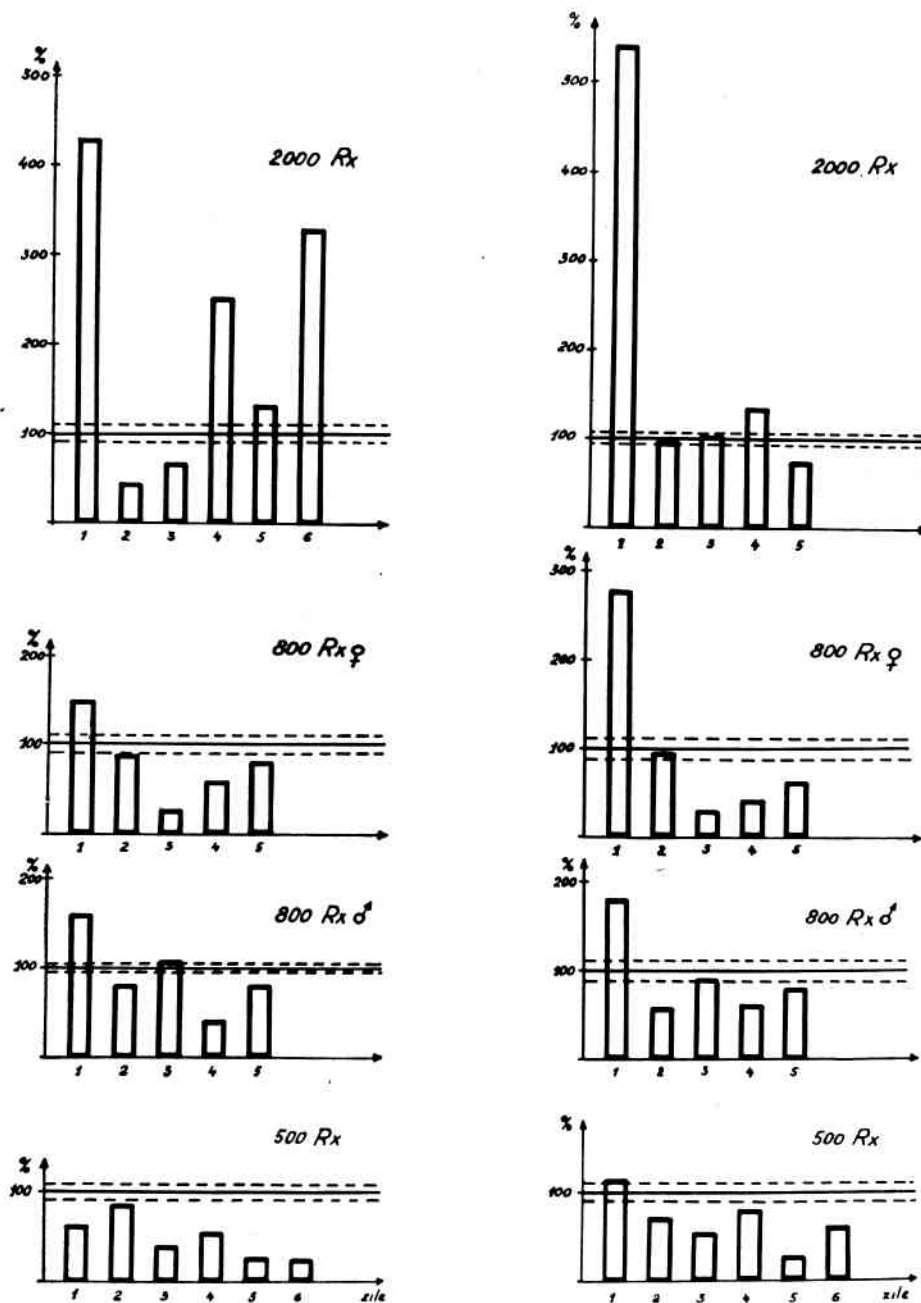


FIGURE 2

Variations quotidiennes (en pourcentage) des éliminations des 17-OHCs et 17-Cs urinaires chez les cobayes irradiés non-protégés.

Après l'irradiation avec 800 R, l'élimination de 17-OHCs et 17-Cs urinaires est plus importante dans les cas précédents. Ces valeurs baissent le deuxième jour et se maintiennent, pendant les expériences, aux valeurs normales dans les cas des

Le Luvatren comme tel, avec les doses utilisées, provoque le premier jour après l'injection, une légère baisse des 17-OHCs au-dessous des valeurs normales et une augmentation des 17-Cs urinaires. Ultérieurement les valeurs tendent vers la normale.

B. En suivant la survie des animaux irradiés avec 800 R, non-protégés et protégés avec Luvatrene (50 mg/kg), on constate les faits suivants : seulement deux animaux témoins sur douze ont survécu plus de 30 jours alors que six animaux traités avec Luvatrene sur neuf ont survécu le même temps.

C. Les modifications histologiques et histo-chimiques des glandes surrénales chez les cobayes irradiés non-protégés et protégés ont été les suivantes :

Deux jours après irradiation, chez les deux lots d'animaux, les surrénales présentent une congestion modérée, plus nette dans la médullaire. Les cellules de la médullaire et les cellules de la couche réticulaire de la corticale présentent une intumescence vacuolaire, plus accentuée en certaines zones. Les modifications sont nettement plus importantes chez les animaux non-protégés.

Le cinquième jour, les différences entre les deux lots sont plus accentuées en ce sens que les animaux non-protégés présentent une congestion plus marquée de la portion centrale de la glande et qu'apparaissent des hémorragies interstitielles qui produisent la nécrose de certains cordons médullaires ou de certaines portions centrales de la corticale. Les cellules de la portion centrale de la corticale, tant de la couche réticulaire, que de la fasciculée sont intéressées par un processus de dystrophie acidophile. Vers la périphérie, la vacuolisation des cellules fasciculées devient plus accentuée.

Chez les animaux protégés les modifications dystrophiques sont moins nettes et on n'observe pas de nécroses hémorragiques dans la portion centrale de la glande.

Enfin, le dixième jour, le plus souvent, la portion centrale de la glande est détruite par un processus de nécrose hémorragique chez les témoins et les modifications dystrophiques sont plus appréciables (Fig. 3). Les animaux protégés présentent une congestion de la médullaire avec dystrophie acidophile ou vacuolaire, mais sans présence de nécroses hémorragiques (Fig. 4).

Discussions et conclusions.

Les connaissances actuelles sur les mécanismes radiobiologiques des modifications de l'activité de la glande surrénale sont très lacunaires et contradictoires, malgré le fait qu'un nombre considérable de travaux a été consacré à ce thème (COMSA, 1965; FLEMING et GEIERHAAS, 1967; DAVID, FARADI et TANKA, 1965; WINKLER et SCHORN, 1965, etc.).

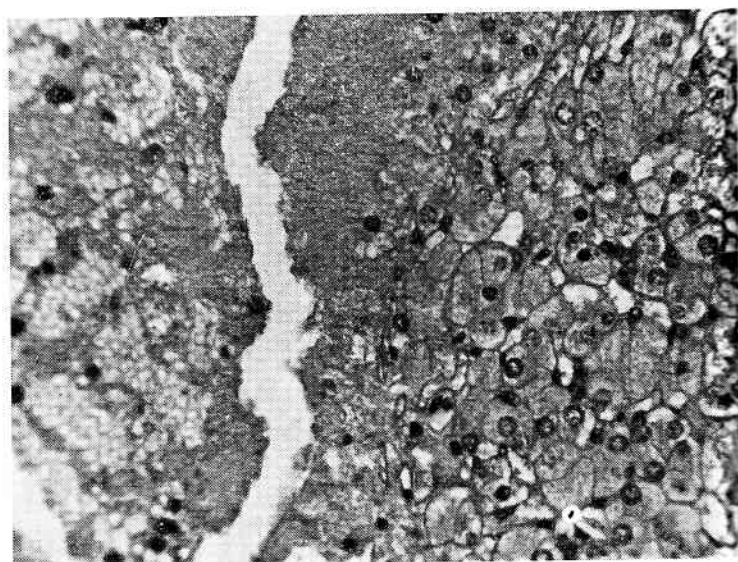


FIGURE 2
Nécrose hémorragique de la portion centrale de la glande surrénale chez les animaux non-protégés.
Col. Hématoxyline-éosine, 10×20.

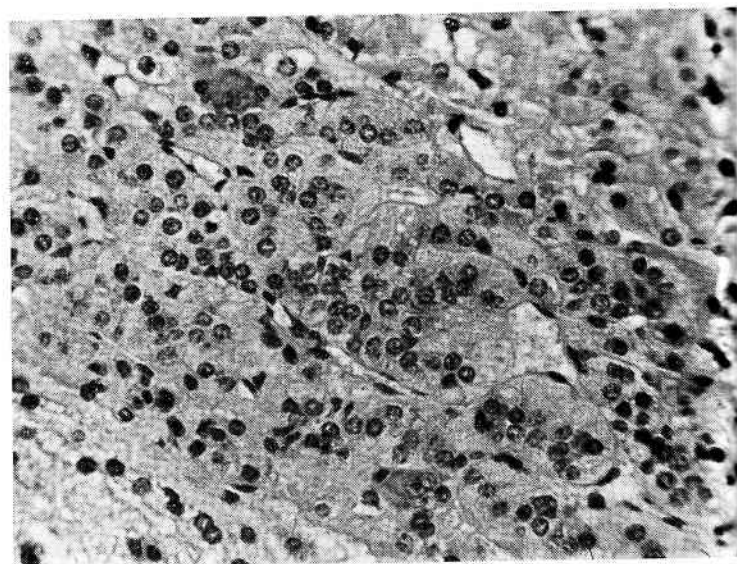


FIGURE 4
Dystrophie vacuolaire des cellules médullaires et de la portion centrale de la corticale, mais sans nécrose, chez les animaux protégés par Luvatrene.
Col. Hématoxyline-éosine, 10×20.

Certaines données expérimentales, comme par exemple la radorésistance diminuée et la radiosensibilité augmentée des animaux surrénalectomisés, ou l'effet radioprotecteur de certaines hormones cortico-surrénales, plaident pour la nécessité particulière de la présence de cette glande pour la protection des organismes irradiés. Il existe toute une série de facteurs qui compliquent beaucoup ces recherches, comme par exemple l'insuffisance même des informations sur le métabolisme

diation, les différences importantes de ce métabolisme et de la structure de la surrénale chez les différentes espèces ou dans le cadre de la même espèce, et même chez le même animal en différentes conditions (ERRERA et FORSSBERG, 1960). L'hypersensibilité de la surrénale à une série de facteurs externes, rend considérablement difficile la distinction des changements qui peuvent être attribués exclusivement aux actions des radiations (ERRERA et FORSSBERG, 1960).

Les choses se compliquent davantage quand se superpose aussi l'effet des substances radioprotectrices, d'autant que cet effet est différent d'un produit à l'autre.

On a constaté que certains radioprotecteurs importants comme l'AET (aminoéthyl isothionium bromhydrate) stimule la sécrétion et l'excrétion des hormones cortico-surrénales chez les animaux irradiés (FLEMING et GEIERHAAS, 1967) tandis que d'autres comme la cystéamine en conditions similaires inhibent ce processus (DAVID, FARADI et TANKA, 1965). Les problèmes restent encore ouverts, pour établir de quelle manière ces processus stimulants ou inhibiteurs participent au méca-

nisme de la radioprotection. Il semble que l'opinion de RIESSBECK (1962) que la résolution de ces problèmes réclame, d'abord, de nouvelles observations et d'autres données expérimentales, doit être retenue.

Aussi le travail exposé s'encadre dans ce contexte. On peut constater, sur la base des données histologiques et sur celles concernant la survie, l'effet radioprotecteur considérable du Luvatren, tant sur l'organisme entier irradié que sur la glande surrénale. Les premiers jours après l'irradiation, l'activité de cette glande protégée se manifeste par une excrétion augmentée de métabolites hormonaux cortico-surrénaux par rapport à l'excrétion de la surrénale des animaux non-protégés.

Il sera nécessaire que des recherches ultérieures éclaircissent en quelle mesure la conservation de l'intégrité de la surrénale et la stimulation de son activité hormono-sécrétoire intervient dans le mécanisme radioprotecteur du Luvatren et des autres substances ayant un effet radioprotecteur.

Tirés à part : Z. FRENKEL, Institut oncologique, Str. Republicii 34-36, Cluj, Roumanie.

BIBLIOGRAPHIE

COMSA I. (1965). *Die Endokrinen Drüsen im experimentellen Strahlensyndrom.* Strahlentherapie, **126**, BH 3.

DAVID G., FARADI L. & TANKA D. (1965). *Über die Änderung der Nebennierenfunktion bei akuter Strahlenschädigung III.* Rad. biol. ther., **6**, 4 : 405.

ERRERA M. & FORSSBERG A. (1960). *Mechanism Radiobiology II.* 1 vol., Acad. Press, New-York.

FLEMING K. & GEIERHAAS B. (1967). *Radiation effects and adrenal cortex III. Inhibition of corticosteroid increase by cysteamine after whole-body irradiation.* Int. J. Radiol. Biol., **13**, 1 : 13.

HENRY R., (1965). *Méthodes chimiques et physiques récentes de dosage des 17-cetosteroides plasmatiques et urinaires.*

Ann. Biol. Clin., **23**, 1-2 : 211.

JAYLE M.F. (1962). *Analyse des stéroïdes hormonaux.* Vol. II. Masson, Paris.

RIESSBECK K.H. (1962). *Das Verhalten der Glucocorticoide im Zusammenhang mit der Strahlentherapie der Tumoren.*

Rad. Therap., **3**, 1 : 67.

URAY Z., FARCASANU M. & MANIU M. (1970). *Propriétés radioprotectrices de dérivés butyrophénoniques.* Agressologie, **11**, 4 : 357-360.

WINKLER C. & SCHORN H. (1965). *Untersuchungen über Produktion und Stoffwechsel der Corticoide nach letaler Ganzkörper bestrahlung von Meerschweinchen.* Strahlentherapie, **127**, 1 : 121.

SUMMARY

FUNCTIONAL MORPHOLOGICAL MODIFICATIONS OF THE ADRENALS IN THE IRRADIATED GUINEA-PIG PROTECTED OR NOT BY METHYLPERIDOL

Z. FRENKEL, Z. URAY, M. FARCASANU, G. SIMU & D. NESTOR

Agressologie 1971, 12, 2 : 139-147

The authors have studied the urinary elimination of 17-hydroxycorticosteroids and 17-corticosteroids in the guinea-pig irradiated with different doses of X-rays, protected or not by methylperidol, and the histological modifications of the adrenal glands in these animals.

An increased elimination of these metabolites was observed on the first day after irradiation, and this increase was more important in the protected animals. Histological data, as well as the survival time of the protected animals (30 days) confirm the significant radioprotective effect of methylperidol (Luvatren).

ZUSAMMENFASSUNG

MORPHOLOGISCHE FUNKTIONELLE MODIFIKATIONEN DER NEBENNIEREN BEIM MEERSCHWEINCHEN NACH BESTRAHLUNG MIT UND OHNE SCHUTZ DURCH METHYLPERIDOL.

Z. FRENKEL, Z. URAY, M. FARCASANU, G. SIMU & D. NESTOR

Agressologie 1971, 12, 2 : 139-147

Die Ausscheidung mit dem Urin von 17-Hydroxy-Corticosteroiden und 17-Corticosteroiden wurde beim Meerschweinchen bestimmt, die mit verschiedenen Röntgendosen bestrahlt worden waren. Ebenso wurden sie entweder mit Methylperidol geschützt oder nicht, und es wurden auch histologische Modificationen der Nebennieren der Tiere untersucht.

Eine vermehrte Ausscheidung der Metaboliten am ersten Tag nach der Bestrahlung wurde festgestellt, bei den geschützten Tieren war der Anstieg grösser. Die histologischen Befunde und die grössere Überlebenszeit der geschützten Tiere (30 Tage) bestätigt einen annehmbaren Schutzeffekt von Methylperidol (Luvatren).

RESUMEN

MODIFICACIONES MORFOLOGICAS Y FUNCIONALES DE LAS SUPRARRENALES EN EL CO ! BAYA IRRADIADO PROTEGIDO O NO POR EL METILPERIDOL.

Z. FRENKEL, Z. URAY, M. FARCASANU, G. SIMU & D. NESTOR

Agressologie 1971, 12, 2 : 139-147

La eliminación urinaria de 17-hidroxycorticosteroides y de 17-corticosteroides fué determinada en cobayas irradiados con distintas dosis de rayos X, protegidos o no por metilperidol. Tambien se determinaron las modificaciones histológicas de las glándulas suprarrenales de estos animales.

Se constató una eliminación aumentada de estos metabolitos el primer día después de la irradiación, con un mayor aumento en los animales protegidos. Los datos histológicos como la supervivencia de los animales protegidos (30 días) confirman el notable efecto radio-protector del metilperidol (Luvatren).

ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ МОРСКИХ СВИНОК
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ
МЕТИЛПЕРИДОЛА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ

Авторы изучали наличие изменений выделения с мочой 17-гидрокси-корти-
костероидов, наступающие после облучения морских свинок. Кроме
того проводилось исследование гистологических изменений надпочеч-
ников. Целью исследования являлось определение протекционного дей-
ствия метилперидола при радиации.

Результаты показали наличие повышения выделения 17-гидрокси-кортико-
стероидов в первые сутки после облучения, при этом повышение выде-
ления этих метаболитов было более резко выраженным у контрольных
животных, не получивших предварительно метилперидол. Гистологи-
ческие изменения надпочечников и продолжительность жизни после облу-
чения так же свидетельствуют о наличии значительного протекционного
действия метилперидола при радиации. Метилперидол часто называется
Дэватрен.
