

Thérapie, 1954. 9, n° 5, p. 626

Contribution à l'étude des dérivés salicylés actifs sur l'axe hypophyso-surrénalien

Par M. DÉLAVILLE, O. GAUDIN et M^{lle} J. BATAILLE

Des recherches récentes [2] ont montré que les sels de l'acide salicylique sont capables de stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : histologiquement, ils provoquent des phénomènes de déplétion surrénalienne et de lymphoclasie analogues à ceux de la corticotrophine hypophysaire [17] ; physiologiquement, ils déclenchent une baisse du cholestérol et de l'acide ascorbique dans le cortex surrénalien [1-3-13-14].

Au cours de leurs recherches expérimentales, la plupart des auteurs ont utilisé les salicylés par voie parentérale ; ROSKAM et ses collaborateurs ont cependant employé l'acide acétyl salicylique à forte dose par voie buccale chez l'Homme, en étudiant notamment son influence sur l'excrétion des 17-cétostéroïdes et des 11-oxycortico-stéroïdes.

Dans un travail récent, B. N. HALPERN [8-7] en collaboration avec l'un d'entre nous a montré qu'on peut provoquer chez le Rat une baisse considérable des éosinophiles circulants et de l'acide ascorbique surrénalien, en utilisant les dérivés salicylés, non seulement par voie endoveineuse ou par voie buccale, mais aussi par voie transcutanée. Il est toutefois nécessaire d'utiliser dans ce cas des salicylates ayant un grand pouvoir de pénétration cutanée comme nous l'avons vérifié pour un dérivé à cation organique : le salicylate de diéthylamine [5-6] ; on constate alors des phénomènes de même intensité que les salicylates soient administrés par voie buccale ou par voie transcutanée.

Nous avons voulu contrôler ces expériences chez l'Homme, les premiers essais, qui font l'objet de la présente note, portent sur 8 malades couchées atteintes d'affections diverses non rhumatismales. La déplétion surrénalienne étant impossible à constater *in vivo*, nous avons déterminé le taux des éosinophiles circulants (test de THORN) et l'excrétion urinaire des cortico-stéroïdes, avant et après application de salicylate de diéthylamine par voie transcutanée.

L'ensemble de ces expériences a nécessité 64 analyses.

Protocole. — La détermination des éosinophiles circulants est faite suivant la méthode habituelle, en prélevant une goutte de sang sur le lobe de l'oreille avant le traitement ; un second prélèvement est effectué 3 heures après l'application du salicylate. La quantité

— 2 —

de salicylate de diéthylamine mise en œuvre au cours du massage est légèrement différente suivant les sujets. Ces quantités exprimées en acide salicylique représentent de 1,40 à 2,40 g.

L'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes a été déterminée par la méthode de ZIMMERMANN [26 à 31], modifiée par BARBIER [9 à 12], et l'élimination des 11-oxy-corticostéroïdes par la méthode de LAUGHADAY [4].

La première analyse, portant sur les urines de 24 heures, est faite avant le traitement pour chaque sujet, et la seconde analyse après deux jours de massages consécutifs ; chaque massage ayant mis en œuvre quotidiennement, suivant les cas, une quantité de salicylate de diéthylamine qui, évaluée en acide salicylique, représente de 1,40 à 2,40 g par jour, soit 2,80 à 4,80 g pour les deux jours de traitement.

Résultats. — Comme l'indiquent les valeurs portées dans le tableau I, le test de THORN est nettement positif chez les 8 sujets. Les éosinophiles circulants ont diminué suivant les cas de 20 à 66 p. 100, en moyenne de 43,25 p. 100.

Les 17-cétostéroïdes éliminés dans les 24 heures (tableau II) montrent une augmentation notable dans 7 cas sur 8. Cet accroissement varie de 20 à 103 p. 100 avec une moyenne de 43,68 p. 100.

Les 11-oxy-corticostéroïdes (tableau III) augmentent dans 6 cas sur 8 ; cet accroissement varie entre 15,6 et 136 p. 100.

Discussion. — ROSKAM et ses collaborateurs [15-25-16] ont constaté chez 8 malades atteints d'affections rhumatismales diverses des augmentations des stéroïdes urinaires après administration de 8 g d'acide acétyl-salicylique par jour (en cure continue). Ces auteurs rapportent des variations non significatives pour les 17-cétostéroïdes et, au contraire, une augmentation régulière et importante des stéroïdes réducteurs dans l'urine.

Les résultats provoqués par administration transcutanée de salicylate de diéthylamine sont inverses, en ce sens que l'augmentation des 17-cétostéroïdes est plus régulière et plus importante que celle des stéroïdes réducteurs.

CONCLUSIONS

Ces premières expériences montrent que l'application transcutanée du salicylate de diéthylamine provoque chez les 8 sujets un test de THORN nettement positif dans tous les cas et une élimination fortement accrue des 17-cétostéroïdes dans 7 cas sur 8, bien que les doses d'acide salicylique mises en œuvre ne représentant que le 1/5^e des doses utilisées par les auteurs belges.

Nous nous proposons de poursuivre ce travail sur des malades atteintes d'affections rhumatismales, en étudiant l'évolution des stéroïdes urinaires pendant une période prolongée.

(Laboratoire central de Biologie,
Centre Sainte-Anne et Ecole des Hautes-Etudes.)

- 3 -

TABLEAU I

Taux des éosinophiles circulant avant et pendant le traitement
(Test de THORN).

Malades	Nombre des éosinophiles par mm ³ Avant le traitement	Nombre des éosinophiles par mm ³ 3 h. après massage avec Algésal	Chute p. 100
CHA.	42	21	50
GAU.	156	63	59
REN.	1.242	414	66
CHU.	256	204	20
DRO.	360	215	40
GUE.	90	48	46
NIZ.	152	102	32
REZ.	182	121	33

TABLEAU II

Elimination urinaire des 17-cétostéroïdes

Malades	Avant massages	Après 2 jours de massages	Augmentation p. 100
	17-cétostéroïdes en mmg (urines de 24 heures)	17-cétostéroïdes en mmg (urines de 24 heures)	
CHA.	5,3	9,1	71,6
GAU.	19,8	25	26,2
REN.	3,5	4,2	20
CHU.	10	13,6	36
NIZ.	4,1	7,4	80,4
GUE.	2,9	5,9	103,4
DRO.	4,5	5,4	20
RES.	6,6	6,1	- 8,1

TABLEAU III

Elimination urinaire des 11-oxy-corticostéroïdes

Malades	Avant massages	Après 2 jours de massages	Augmentation ou baisse p. 100
	11-oxy-corticostéroïdes en mmg (urines de 4 heures)	11-oxy-corticostéroïdes en mmg (urines de 24 heures)	
CHA	0,78	0,59	- 24,3
GAU	1,51	1,16	- 23,1
REN.	0,41	0,73	+ 78
CHU	0,70	0,86	+ 22,8
NIZ.	0,33	0,78	+ 136,3
GUE.	0,52	0,62	+ 19,2
DRO.	0,42	0,59	+ 40,4
RES.	0,43	0,45	+ 4,6

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BLANCHARD (K. G.), DEARBORN (E. H.), MARENTH, MARSHALL (E. K.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1950, 86, p. 83.
- (2) CHAMPY (G.), DEMAY (M.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1951, 13, p. 135.
- (3) CRONBEIM (G.), KING (J.), HEYDER NELTA. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, 80, p. 51.
- (4) DAUGHADAY, JAFFE, WILLIAMS. — *Clin. Endocrinol.*, fév. 1948.
- (5) HALPERN (B. N.), GAUDIN (O.), STIFFEL (Cl.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, p. 819.
- (6) HALPERN (B. N.), BAZIN (S.), GAUDIN (O.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, p. 822.
- (7) HALPERN (B. N.), BENOS (S.), GAUDIN (O.), STIFFEL (Cl.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1953, 147, p. 1175.
- (8) HALPERN (B. N.), BENOS (S.), GAUDIN (O.), STIFFEL (Cl.). — *C. R. Soc. Biol.*, 9 janvier 1954.
- (9) LICHTWITZ (A.), BARBIER (P.), MOUTON (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, p. 2113.
- (10) LICHTWITZ (A.), BARBIER (P.), MOUTON (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, p. 2119.
- (11) LICHTWITZ (A.), BARBIER (P.), MOUTON (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, p. 2125.
- (12) LICHTWITZ (A.), BARBIER (P.), MOUTON (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, p. 2131.
- (13) ROC (J. H.), KUETHER (C. A.). — *Journ. biol. Chem.*, 1943, 147, p. 399.
- (14) ROSKAM (J.), VIVARIO (M.), VAN CAUWENBERGE (H.), HEUSGHEM (G.), BETZ. — *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1951, 10, p. 561.
- (15) ROSKAM (J.), VIVARIO (M.), VAN CAUWENBERGE (H.), HEUSGHEM (G.), BETZ. — *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1951, 16, p. 561.
- (16) ROSKAM (J.), VAN CAUWENBERGE (H.). — *Presse méd.*, 1954, 62, p. 165.
- (17) SAYERS (G.), SAYERS (M. A.). — *Recent Progress in Hormone Research*, 1948.
- (18) TALBOT (N. B.), BERMAN (R. A.), McLACHLAN (E. A.). — *Journ. biol. Chem.*, 1942, 143, p. 211.
- (19) TALBOT (N. B.), BUTLER (A. M.). — *J. Clin. End.*, 1942, 2, p. 724.
- (20) TALBOT (N. B.), HUAN (J.), WOLFE (J. K.). — *Journ. biol. Chem.*, 1943, 148, p. 593 et 1943, 151, p. 607.
- (21) TALBOT (N. B.), HITINGON (I. V.). — *Journ. biol. Chem.*, 1944, 54, p. 605.
- (22) TALBOT (N. B.), SALTZMANN (A. H.), VIXOM (R. L.), WOLFE (J. K.). — *Journ. biol. Chem.*, 1945, 160, p. 535.
- (23) TALBOT (N. B.), ALBRICHTF, SALTZMAN (A. H.), ZYGMONTOUVIEZ (A.), VIXOM (R.). — *Jour. Endocrinol.*, 1947, 7, p. 331.
- (24) TALBOT (N. B.), BUTLER (A. M.), McLACHLAN (E. A.). — *New England Journ. Med.*, 1949, 233, p. 369.
- (25) VAN CAUWENBERGE (H.), HEUSGHEM (G.). — *Lancet*, 1951, T. 1, p. 771.
- (26) ZIMMERMANN (W.). — *Zeit. Physiol. Chem.*, 1933, 233, p. 257.
- (27) ZIMMERMANN (W.). — *Zeit. Physiol. Chem.*, 1935, 233, p. 257.
- (28) ZIMMERMANN (W.). — *Zeit. Physiol. Chem.*, 1936, 245, p. 47.
- (29) ZIMMERMANN (W.). — *Zeit. Physiol. Chem.*, 1937, 247, p. 47.
- (30) ZIMMERMANN (W.). — *Vitam. Horm.*, 1944, 2-3, p. 124.
- (31) ZIMMERMANN (W.). — *Vitam. Horm.*, 1944, 4, p. 237.