

40.

Travail reçu le
20 juillet 1970

Propriétés radioprotectrices de dérivés butyrophenoniques

par

Z. URAY, M. FARCASANU et M. MANIU

Institut du Cancer - (Prof. I. Kiricuta) Cluj Roumanie

PROPRIÉTÉS RADIOPROTECTRICES DE DÉRIVÉS BUTYROPHENONIQUES

Z. URAY, M. FARCASANU & M. MANIU

Agressologie 1970, 11, 4 : 357-360

La survie, le temps moyen de survie et les variations du poids corporel, de souris C57BL irradiées avec 700 R (radiations X) d'une part et d'autre part l'incorporation érythrocytaire du radiofer (59Fe) chez un autre groupe d'animaux, irradiés avec 150 R (radiations X) ont permis d'apprécier l'action radioprotectrice de quelques dérivés de butyrophenone, utilisés en clinique humaine.

On constate, ainsi une survie de 25 % (30 jours) par le prétraitement avec l'haloperidol, de 30 % avec le déhydrobenzperidol ou le trifluoperidol, de 40 % après fluanisone et de 60 % après méthylpéridol. L'effet radioprotecteur des substances étudiées est démontré aussi par l'augmentation variable, mais importante, de l'incorporation érythrocytaire du fer radioactif.

Des recherches menées par LABORIT (1965), DANA, BARON et LABORIT (1962) ont établi que l'acide gamma-hydroxybutyrique a la capacité d'augmenter la survie des animaux irradiés avec des doses léthales. Ainsi, en continuant nos recherches systématiques sur le problème de la radioprotection chimique par des substances neurotropes (URAY, FARCASANU et MANIU, 1970) et ayant en vue l'apparition dans l'arsenal thérapeutique d'une large série de butyrophenones, douées d'une action neuro- et thymo-analeptique (PREDESCU 1968), nous avons étudié la probable activité radioprotectrice de quelques dérivés butyrophenoniques, utilisés en clinique humaine.

Matériel et méthode

L'étude a été faite sur des souris C57BL mâles, âgée de 12 semaines, avec un poids corporel de $20 \pm 0,5$ g., qui ont été irradiées intégralement avec une dose unique de 700 R (radiations X ; l'appareil utilisé était un complexe « Sferoterix » de radiothérapie ; conditions : 220 kV, 10 mA, 1 mm Cu filtre ; distance focus-peau 40 cm ; 80 R/minut).

Les animaux ont été traités par injection intra-péritonéale d'une des cinq substances étudiées (voir tableau I), en dose de 20 mg/kg poids corporel, effectué à 20-25 minutes avant l'irradiation.

Nous avons suivi la survie procentuelle à 30 jours le temps moyen de survie exprimé en heures et la variation du poids corporel des souris irradiées, à 5, 10, 20 et 30 jours après l'irradiation.

En même temps, on a suivi l'incorporation procentuelle érythrocytaire du fer radioactif (^{59}Fe), injecté intra-péritonéal en dose de 0,2 micro-Curie (citrate ferreux - ^{59}Fe - ammoniacal) par animal, à 24 heures après l'irradiation corporelle unique avec 150 R radiations X dans les mêmes conditions, chez des souris traitées avec une des cinq substances étudiées, aux doses mentionnées, 20-25 minutes avant l'irradiation. Le comptage de l'incorporation érythrocytaire du radiofer a été fait avec un cristal creux de scintillation, sur des échantillons de sang prélevés deux jours après l'administration du fer radioactif.

Résultats

Le tableau I présente les résultats obtenus : pourcentage de survie, temps moyen de survie et modification du poids corporel des animaux irradiés avec des doses léthales et prétraités avec une des substances étudiées, en comparaison avec un lot témoin d'animaux, irradiés en mêmes conditions, mais qui ont été traités avec une solution saline chloruro-isotonique.

Nous avons constaté que les cinq dérivés de butyrophenones étudiés ont, à un degré variable, une action radioprotectrice. Ainsi, le Halopéridol (4'-fluor-4- [(4'-hydroxy-4'-p-chlorphenyl) - piperidine] -butyrophenone) assure une survie de 25 % des animaux; le déhydrobenzperidol (4'-fluor-4- [4'- (1''-oxo-2''-dihydro-2,3-benzo (alfa)-imidazolyl-3'-4'-déhydro-piperidinol] -butyrophenone), de même que le triflu-

TABLEAU I

SUBSTANCE ÉTUDIÉE	NOMBRE D'ANIMAUX	POIDS CORPOREL MOYEN (g) (jours après l'irradiation)					SURVIE		TEMPS MOYEN DE SURVIE (heures)
		0	5	10	20	30	%	nombre	
Solution chloruro-sodique isotonique (Animaux témoins)	30	20,8	17,7	16,6	15,0	—	0	0	360
Haloperidol (R 1625) (JANSSEN)	20	20,7	18,3	17,7	18,7	21,0	25	5	396
Déhydrobenzperidol (R 4749) (JANSSEN)	20	20,8	18,8	17,9	18,2	21,4	30	6	516
Trifluperidol (R 2498) (JANSSEN)	20	20,0	18,4	17,8	19,8	21,2	30	6	545
Fluoanisone (Haloanisone) (R 2028) (JANSSEN)	20	20,2	18,5	17,9	19,2	21,5	40	8	480
Luvatrène (Cilag Chemie AG)	20	20,2	19,2	18,3	19,9	22,0	60	12	559

péridol (4'-fluor-4-4- [(4'-hydroxy-4'-trifluorméthyl)-piperidinol] -butyrophénone, de 30 %; le haloanisone (fluoanisone) (4'-fluor-4- [4''-(2''-métoxy)-phényl]-piperazinol] -butyrophénone), de 40 %; le méthylpéridol (Luvatrène) (méthylpéridol, mépéron) (4'-fluor-4- [4'-hydroxy-4'-p-méthyl-phényl]-piperidinol] -butyrophénone) réalise l'importante et la significative survie de 60 % des animaux irradiés avec des doses léthales de radiations X, dans les conditions décrites.

Cette action radioprotectrice est démontrée aussi dans le tableau II qui reproduit les résultats obtenus en étudiant l'incorporation érythrocytaire du radiofer, 48 heures après son administration et 72 heures après irradiation totale avec 150 R radiations X, des animaux prétraités avec une des substances utilisées, comparativement avec l'incorporation érythrocytaire de l'animal témoin, irradié mais non-traité ou non-irradié. On voit que cette étude démontre aussi leur activité radioprotectrice; elle représente, pour le halopéridol et le déhydrobenzperidol, une augmentation de 41 % et 25 % de l'incorporation de l'animal irradié et non-protégé, pour le tripéridol de 61 %, pour le haloanisone de 53 % et le Luvatrène réalise un doublage (100 %) de l'incorporation érythrocytaire de l'animal irradié et non-protégé. Cette valeur atteint 46 % de l'incorporation érythrocytaire de 48 heures constatée chez l'animal non irradié et non-traité.

Ces résultats prennent plus d'importance du fait que les dérivés de butyrophénone ont une large application clinique et une toxicité relativement réduite (JANSSEN, 1966, PREDESCU 1968, STOLL 1962).

TABLEAU II

GROUPE D'ANIMAUX ÉTUDIÉE	INCORPORATION PROCENTUELLE DU RADIOFER DANS LES ÉRYTHROCYTES
Animaux non-irradiés, non-traités (témoins)	34,1 ± 1,03
Animaux irradiés avec 150 R (RX), non-traités	7,7 ± 0,39
Animaux irradiés avec 150 R (RX), pré-traités avec :	
Halopéridol	10,9 ± 0,72
Déhydrobenzperidol	9,7 ± 0,46
Tripéridol	12,4 ± 1,46
Haloanisone	11,8 ± 1,20
Luvatrène	15,4 ± 1,46

Ayant en vue que les dérivés de butyrophénone constituent une nouvelle classe de substances radioprotectrices, nous pensons que les résultats de nos recherches peuvent avoir une importance dans la radiothérapie du cancer et aussi en ce qui concerne les recherches fondamentales sur le mécanisme d'action de la radioprotection chimique.

Tirés à part : Z. URAY, Institut du Cancer, Cluj. Roumanie, St. Republicii 34-36.

BIBLIOGRAPHIE

- LABORIT H. (1965). *Les régulations métaboliques*.
1 vol. Masson, Paris.
- DANA M., BARON C. & LABORIT H. (1962). *Action radio-protectrice du 4-hydroxybutyrate de sodium*.
Agressologie, **3**, 3 : 497-506.
- JANSSEN P.A.J. (1966). *The pharmacological and clinical mode of action of neuroleptic drugs*.
Clin. Trials I, **3** : 370.
- PREDESCU V. et Coll. (1968). *Terapie psihotropă*.
Ed. Medicală, București.
- STOLL B.H. (1962). *Radiations sickness. An analysis of over 1000 controlled drug trials*.
Brit. Med. J., **II** : 507.
- URAY Z., FARCASANU M. & MANIU M. (1970). *L'action radio-protectrice de la trimipramine*.
Agressologie, **11**, 2 : 135-138.

SUMMARY

RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF BUTYPHENONE DERIVATIVES

Z. URAY, M. FARCASANU AND M. MANIU

Agressologie 1970, **11**, 4 : 357-360

Survival, average survival times and body weight variations of C57BL mice irradiated with 700 R (X-rays) on the one hand, and on the other, the erythrocyte incorporation of radio active iron (^{59}Fe) in another group of animals irradiated with 150 R (X-rays) have permitted to appreciate the radioprotective action of some butyrophenone derivatives used in human medicine.

Thus a survival of 25 % (30 days) was observed with haloperidol premedication, of 30 % with dehydrobenzperidol or trifluoperidol, of 40 % after fluanison butyrophenone derivatives used in human medicine. studied is also confirmed by the variable but important increase in the erythrocyte incorporation of radioactive iron.

ZUSAMMENFASSUNG

RADIOPROTEKTIVE EIGENSCHAFTEN VON BUTYROPHENONISCHEN DERIVATEN.

Z. URAY, M. FARCASANU, M. MANIU.

Agressologie 1970, **11**, 4 : 357-360

Die Überlebenszeit, deren mittlere Zeit und die Variatinen des Körpergewichtes der C 57 BL Maus bestrahlt mit 700 r Röntgenstrahlung, auf der einen Seite, und die Inkorporation von Radioeisen in Erythrozyten auf der anderen Seite in Mäusen, bestrahlt mit 150 r erlaubt die Radioschutzwirkung einiger Derivate von Butyrophenon in der Klinik zu präzisieren.

Man konstatiert ein Überleben von 25 % durch Vorbehandlung mit Haloperidol, 30 % mit Dihydrobenzperidol, und Trifluoperidol, 40 % mit Fluanison und 60 % nach Methylperidol. Der Radioschutz-effekt der Substanzen, die untersucht wurden, demonstriert sich auch durch die variable, aber bedeutende Erhöhung des Einbaues radioaktiven Eisens.

RESUMEN

PROPIEDADES RADIOPROTECTORAS DE LOS DERIVADOS BUTIROFENONICOS.

Z. URAY, M. FARCASANU, M. MANIU.

Agressologie 1970, **11**, 4 : 357-360

Ha podido ser evaluada la acción protectora de algunos derivados de la butifenona, utilizados en clínica humana, mediante el estudio de la supervivencia, el tiempo medio de supervivencia y las variaciones de peso corporal de ratas C57BL irradiadas con 700 R (radiaciones X) y de las incorporaciones eritrocitarias de radiofer (^{59}Fe) en otro grupo de animales irradiados con 150 R (radiaciones X)

El pretratamiento con Haloperidol dió una supervivencia de 25 % (30 días), el dehidrobenzperidol o el trifluoperidol 30 %, la fluanisona 40 %, el metilperidol 60 %. El efecto radioprotector de las substancias estudiadas queda corroborado también por el aumento variable, pero importante, de la incorporación eritrocitaria del hierro radioactivo.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БУТИРОФЕНОЛА ПРИ
РАДИАЦИИ

Авторы изучали выживаемость, продолжительность жизни, изменения веса тела у мышей C57BL, облученных лучами X в дозе 700 R. У другой группы животных изучалось включение радиоактивного железа ^{59}Fe в эритроциты. Эта группа животных была облучена лучами X в дозе 150 R.

Эти опыты позволили установить защитное действие некоторых производных бутирофенола, которые применяются в клинике.

Авторы отметили выживаемость 25% мышей в течении 30 дней после применения /до облучения/ галоперидола. Дегидробензоперидол повышает процент выживших животных до 30%, флуанисон до 40 и метилперидол до 60%. То же благоприятное действие указанных веществ было отмечено и в тесте включения радиоактивного железа в эритроциты.
