Action de la diphénylhydantoïne sur le métabolisme de l'acide ascorbique chez le Rat. Résultats préliminaires, par Suzanne DI BLASI-BOUVET, J. C. GOUNELLE et D. AUCHERE. *Laboratoire de Physiologie, U.E.R. S.P.B., Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 92290 Châtenay-Malabry, France.*

La diphénylhydantoïne (DPH), anticonvulsivant classique utilisé en clinique, est connue pour agir secondairement sur le métabolisme de certaines vitamines et sur différents mécanismes endocriniens, par l'inhibition possible de la libération d'hormones telles que l'ADH, l'insuline, l'ACTH ou la calcitonine (Gharib et Munoz, 1974 ; Pento *et al.*, 1973). Les travaux concernant les effets de la DPH sur le métabolisme de l'acide ascorbique sont peu nombreux. Nous en avons repris l'étude au niveau du foie et des testicules chez le Rat, avant et après le sevrage. La technique colorimétrique choisie utilise la ferrozine comme chélateur du fer réduit par l'acide ascorbique (McGown *et al.*, 1982).

Avant le sevrage, les rats recevaient la DPH par l'intermédiaire du lait de leur mère traitée par intubations biquotidiennes, de 30, 40 ou 60 mg/kg/j du 8^e au 21^e jour, ou bien de 30 et 60 mg/kg/j du 1^{er} au 21^e jour. Les concentrations en acide ascorbique hépatique et testiculaire chez les rats allaités de 21 jours ne révélaient en aucun cas de différence significative entre les témoins et les traités.

Après le sevrage, jeunes rats et adultes, tous « pair-fed », ont reçu la DPH par voie orale, incorporée au régime (régime UAR équilibré).

Chez les jeunes, un premier essai de traitement à dose unique (20 mg/kg/j) de l'âge de 21 j à 80 j a pu mettre en évidence une augmentation significative du taux testiculaire de l'acide ascorbique aux 3^e, 7^e et 15^e jours (+ 14,2 %, + 14 %, + 11,7 %) suivie d'un retour à la normale le 28^e jour malgré la poursuite du traitement.

Au cours d'un deuxième essai sur des rats de même âge utilisant des quantités croissantes de DPH, passant de 20 à 80 mg/kg/j en 45 jours, on n'observe aucune variation de l'acide ascorbique au niveau testiculaire. Au niveau du foie, des augmentations de concentration significatives sont révélées aux 6^e, 10^e et 30^e jours de traitement (+ 28 %, + 51 %, + 30 %).

Chez des adultes de 270 g, la DPH est administrée, incorporée dans le régime, à la dose de 40 mg/kg/j, pendant 23 jours. Les résultats n'ont montré aucune variation de l'acide ascorbique testiculaire mais ont pu mettre en évidence une augmentation de concentration très significative au niveau du foie au 15^e jour (+ 44 %) et au 23^e jour (+ 47 %) de traitement.

En conclusion, dans nos conditions expérimentales, lorsque l'action de la DPH est révélée, elle se traduit toujours par une augmentation du taux d'acide ascorbique hépatique ou testiculaire, tant chez les jeunes que chez les adultes. Seuls les rats allaités sont toujours protégés. Déjà connue, au niveau hépatique, en tant qu'inducteur enzymatique pour toucher les métabolismes de la vitamine D et des folates, la DPH pourrait également modifier celui de l'acide ascorbique (Dubick et Keen, 1985). Au niveau testiculaire, le taux d'acide ascorbique étant normalement relié à l'action de la LH, les augmentations de concentration observées pourraient traduire les répercussions d'une atteinte possible de l'axe hypothalamo-hypophysaire par cet antiépileptique (Gharib et Munoz, 1974).

Dubick M. A., Keen C. L., 1985. Alterations in tissue trace element and ascorbic acid metabolism in phenytoin-fed rats and mice. *J. Nutr.*, **115**, 1481-1487.

Gharib H., Munoz J. M., 1974. Endocrine manifestations of diphenylhydantoin therapy. *Metabolism*, **23**, 515-523.

McGown E. L., Rusnak M. G., Lewis C. M., Tillotson J. A., 1982. Tissue ascorbic acid analysis using ferrozine compared with the dinitrophenylhydrazine method. *Anal. Biochem.*, **119**, 55-61.

Pento J. T., Glick S. M., Kagan A., 1973. Diphenylhydantoin inhibition of calcitonin secretion in the pig. *Endocrinology*, **92**, 330-333.