

Actions de la 21 hydroxypregnanedione et du méthyl-androstanolone sur le système nerveux central (*)

Par R. PIERRE (**), J. CAIN, M^{lle} M. HEROLD
et G. GEORGES

Certains stéroïdes commençant à être utilisés en clinique humaine pour leur action sur le système nerveux central nous nous proposons de rapporter les résultats que nous avons notés avec deux d'entre eux : la 21 hydroxypregnanedione (Viadril) et le méthyl-androstanolone (MA).

1) Action du Viadril sur le système nerveux central

Nos premières recherches ont porté sur l'action hypnotique et l'action potentialisatrice d'anesthésie. L'injection au Rat de 65 à 100 mg/kg de Viadril provoque toujours une narcose de longue durée (plus de 2 heures) ; des doses supérieures sont toxiques. A ces mêmes doses ce stéroïde s'est révélé comme un potentialisateur de l'anesthésie uréthane et penthiobarbital puisque non seulement il augmente sensiblement (+ 100 p. 100) la durée de sommeil des animaux, mais encore, ajouté à des doses non hypnotiques de penthiobarbital, il provoque une anesthésie des Rats. Cependant nous n'avons pas retrouvé cette potentialisation avec l'éther.

Chez le Lapin, l'injection de 25 mg/kg du produit fait dormir les animaux plus de 40 minutes. Mais le pouvoir potentialisateur d'anesthésie du Viadril est moins net : en effet nous n'avons jamais pu compenser la diminution de la dose de barbiturique (penthiobarbital ou mébubarbital) par l'adjonction du stéroïde ; et l'augmentation de la quantité de barbiturique jusqu'à 2-3 de la dose anesthésique ou de la quantité de Viadril jusqu'à la dose anesthésique provoque une forte mortalité des sujets.

Poursuivant notre étude nous avons recherché si le Viadril protégeait la Souris contre l'action de différents convulsivants : à dose

(*) Communication faite à la séance du 19 juin 1957 de la *Société française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie*.

(**) Adresse : Hôpital de la Pitié, Paris.

non anesthésique, il réduit presque complètement les convulsions cardiazoliques (100 mg/kg S.C.), en ne diminuant que faiblement la mortalité. Le même effet s'observe vis-à-vis d'un syndrome parkinsonien expérimental provoqué par la trémorine (20 mg/kg). Enfin l'apparition du syndrome catatonico-cataleptique déclenché par la proclorpérazine s'observe comme chez les témoins, mais à la 48^e heure tous les animaux sont guéris (40 p. 100 chez les témoins) ; signalons une potentialisation de l'effet narcotique du Viadril par la proclorpérazine.

Nous avons pratiqué sur tous les Lapins endormis au Viadril une série de contrôles électro-encéphalographiques et nous avons constaté que le produit ne manifestait son action qu'après une phase de latence de 5 à 10 minutes, que les tracés étaient assez semblables à ceux d'une narcose barbiturique et stables pendant peu de temps (15 minutes).

Sachant que le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) provoque en traitement chronique une intoxication cérébrale stable et dont les signes EEG sont essentiellement des ondes lentes surchargées de petites ondes rapides, nous avons recherché si le Viadril pouvait prévenir ou guérir ces perturbations. Les résultats observés ont été excellents puisque nous avons toujours noté une disparition ou une prévention de ces anomalies sous l'effet de 15 à 50 mg/kg I.V. ou de 15 à 30 mg/kg S.C. *pro die* du stéroïde.

Ces perturbations se traduisent aussi par une modification du métabolisme cérébral que nous évaluons par le dosage dans la carotide et la jugulaire interne de différents métabolites et électrolytes. L'administration quotidienne par voie sous-cutanée de 50 µg/kg de LSD 25 pendant 15 jours provoque chez le Lapin de profondes modifications du métabolisme cérébral. La LSD 25 provoque une réduction de la consommation cérébrale en glucose et en hexoses monophosphates, une réduction de la production en CO₂, une augmentation de la production cérébrale en lactates. La consommation en phosphates inorganiques est nulle, il y a même une légère production. Les mouvements du sodium et du potassium sont à l'inverse des témoins. La LSD 25 réalise donc un tableau d'inhibition bien décrit par PALLADINE.

L'adjonction de Viadril superpose partiellement à ce tableau son inhibition du métabolisme cérébral : la consommation en hydrates de carbone est uniformément réduite mais il y a de nouveau consommation cérébrale en phosphates inorganiques et la fuite cérébrale du potassium est arrêtée.

2) Action du méthyl-androstanolone

Le méthyl-androstanolone ne pouvant être administré qu'en suspension tous nos sujets ont fait l'objet d'un prétraitement de 10 jours à des doses variant de 2,5 mg/kg (dose faible) à 12,5 mg/kg (dose forte), par voie orale ou parentérale.

Dans ces conditions, la durée du sommeil provoqué par l'injection de 40 mg/kg de mébubarbital au Rat est augmentée de 70 p. 100 ($P < 0,001$). Si la dose de mébubarbital est moindre (15 mg/kg), les animaux dorment 78 minutes tandis que les témoins restent à l'état vigile.

Du point de vue de l'action anticonvulsivante, le MA réduit des 2/3 environ l'intensité des convulsions produites chez la Souris par la picrotoxine (5 mg/kg), la strychnine (2 mg/kg) et le nicéthamide (500 mg/kg) et presque totalement celles produites par le cardiazol (100 mg/kg). La réduction de mortalité va de 13 p. 100 (cardiazol) à 50 p. 100 (picrotoxine) en passant par 25 et 35 p. 100 (strychnine, nicéthamide). De plus, le MA diminue fortement le trémor mais sans modifier sensiblement la mortalité provoquée par la trémorine ; le corps n'améliore nettement qu'à la 48^e heure le syndrome catatono-cataleptique déclenché par la proclorépazine.

Dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites plus haut le MA a une forte action sur les signes électriques d'une intoxication chronique par la LSD : à dose forte, quelle que soit la voie d'administration, les 3/4 des Lapins au minimum sont guéris ; en traitement préventif à dose faible, les effets sont variables suivant la voie, mais la dose forte empêche toujours les signes d'intoxication d'apparaître.

L'action du MA sur le métabolisme cérébral peut se résumer ainsi : ce stéroïde sans changer le débit cérébral réduit la consommation cérébrale en hydrates de carbone (surtout *per os*), augmente l'oxydation du glucose, ramène dans des limites normales la production en acide lactique, semble faciliter la reconstitution du stock en phosphates riches en énergie, intervient sur le métabolisme aminé, mais par contre n'empêche pas les mouvements du sodium et du potassium. Le MA se comporterait donc comme un régulateur du métabolisme cérébral.

Adjoint à la LSD, le MA laisse subsister une consommation cérébrale en glucose, la production en lactate est importante ainsi que la production en CO_2 , la consommation cérébrale en phosphates inorganiques rejoint des chiffres normaux mais la fuite cérébrale en sodium et en potassium demeure élevée.

En conclusion, il ressort de notre étude que la 21 hydroxypregnédione et le méthyl-androstanolone présentent bien des points communs : ils sont potentialisateurs des barbituriques, ils ont une action anti-convulsivante et s'opposent à l'installation de certains syndromes parkinsoniens expérimentaux, ils préviennent et guérissent les signes électro-encéphalographiques d'une intoxication chronique par la diéthylamide de l'acide lysergique. Mais leurs effets sur le métabolisme cérébral sont différents : le Viadril est un anesthésique, donc un dépresseur du métabolisme cérébral, tandis que le méthyl-androstanolone se comporte comme un « régulateur » de ce métabolisme ; ce qui explique la façon différente dont

ces deux corps agissent sur les perturbations du métabolisme cérébral provoqué par la LSD.

*(Travail du Centre de Thérapeutique expérimentale
et de Recherches cliniques. Hôpital de la Pitié, Paris.)*

BIBLIOGRAPHIE

- CAHN (J.), GEORGES (G.) et PIERRE (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 100.
CAHN (J.), PIERRE (R.) et GEORGES (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 946.
CAHN (J.), HEROLD (M^{lle} M.), DUBRASQUET (M.) et BURET (J. P.). — *Soc. Biol.*, séance du 12 janvier 1957.
PIERRE (R.). — *Soc. Biol.*, séances du 11 mai 1957 et du 22 juin 1957.
GEORGES (G.), HEROLD (M^{lle} M.) et CAHN (J.). — 5^e Congrès international de Thérapeutique, Utrecht, 1957.
-

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent les résultats de leurs recherches expérimentales sur l'action du Viadril et du MA sur le système nerveux central : ces deux stéroïdes sont des potentialisateurs d'anesthésie, des anti-convulsivants et s'opposent à l'intoxication chronique par la LSD ; l'un d'entre eux est anesthésique, ce qui explique qu'ils agissent différemment sur le métabolisme cérébral et qu'ils s'opposent différemment aux perturbations du métabolisme cérébral provoquées par la LSD.

SUMMARY

The authors report the results of their experimental researches on the action of Viadril and of MA on the central nervous system : those two steroids are potentialisers of anesthesia, anti-convulsivants and oppose chronic intoxication by LSD ; one of them is anesthetic thus explaining why they act differently on cerebral metabolism and why they oppose, differently, the perturbations of cerebral metabolism caused by LSD.

RESUMEN

Los autores se refieren a los resultados de sus investigaciones experimentales sobre la acción del Viadril y del MA sobre el sistema nervioso central : estos dos esteroides son potencializadores de anestesia, anticonvulsivantes y se oponen a la intoxicación crónica por la LSD ; uno de ellos es anestésico lo que explica que ellos actúen de manera diferente sobre el metabolismo cerebral y que se opongan de manera también diferente a las perturbaciones del metabolismo cerebral provocadas por la LSD.