

**Contribution à un concept biochimique
des psychoses expérimentales.**

VII. — Action du N thiodiphényl-carbamyl pipérazine (5501 MD) et de la chlorpromazine sur les perturbations du bilan humoral et du métabolisme cérébral provoquées par l'administration chronique de LSD 25 chez le Lapin *in vivo*.

par J. CAHN, M. HEROLD, M. DUBRASQUET, J. ALANO, N. BARRÉ
et J. P. BURET.

Nous avons rapporté dans des notes antérieures que, chez le Lapin, l'administration s.c. pendant 15 jours de 50 γ /kg de LSD 25 provoquait l'apparition d'un syndrome caractérisé par des modifications encéphalographiques (1), une modification du bilan humoral et du métabolisme cérébral (2). Ce syndrome est d'ailleurs réversible (3) et nous en faisons le signe d'une psychose modèle. Nous avons essayé dans le présent travail de prévenir l'apparition de ce syndrome en administrant simultanément avec le LSD 25 soit le N thiodiphényl-carbamyl pipérazine (50 mg/kg *p.o.*) soit la chlorpromazine (5 mg/kg, *i.m.*) pendant 15 jours.

Le métabolisme cérébral est apprécié par la détermination d'un bilan métabolique du sang afférent et efférent du cerveau. Le débit cérébral est déterminé volumétriquement par cathétérisme de la veine jugulaire au bulbe ; pendant le même temps, du sang artériel est prélevé à la carotide.

Sur les sangs veineux et artériel, les dosages suivants ont été pratiqués : glucose (Hagedorn-Jensen) ; hexose-monophosphate (Cori) ; CO_2 (van Slyke) ; pyruvate (Friedman et Hangen) ; lactate (Barker et Summerson) ; phosphates inorganiques (Briggs) ; sodium et potassium (photométrie de flamme) ; calcium et magnésium (M. Piette et C. Piette) ; glutathion réduit et oxydé (Woodward et Fry). L'utilisation cérébrale est exprimée suivant la formule de Fick : $U_c = \text{débit cérébral/minute} \times (A - V)$, pour les différents constituants dosés. Nos résultats figurent dans le tableau suivant.

Discussion et résumé. — 1. ACTION DU 5501 MD *per os* (50 mg/kg) SUR LE BILAN HUMORAL ET LE MÉTABOLISME CÉRÉBRAL DE LA « PSYCHOSE-MOËLE » AU LSD 25.

1. Bilan humoral. Par comparaison avec le LSD 25 seul, l'administration simultanée de 5501 produit les effets suivants : une hyperglycémie, une diminution des hexoses, une augmentation des hexoses-monophosphate, une baisse de la lactémie, un retour à la normale de la natrémie et de la kaliémie, une élévation du taux du magnésium,

(1) R. Pierre, *C. R. Soc. Biol.*, 1957, t. 151, p. 698.

(2) J. Cahn, M. Herold, M. Dubrasquet, J. Alano, N. Barré et J. P. Buret, *C. R. Soc. Biol.*, 1957, t. 151, p. 1820.

(3) J. Cahn, M. Herold, M. Dubrasquet, J. Alano, N. Barré et J. P. Buret, *C. R. Soc. Biol.*, 1957, t. 151, p. 2119.

une baisse du glutathion oxydé et une normalisation du glutathion réduit.

2. Métabolisme cérébral. Nous n'étudierons que le métabolisme des animaux ne présentant pas de modifications EEG malgré l'administration chronique de LSD 25 (soit 77 % des animaux). Le débit cérébral est peu modifié par comparaison avec celui des témoins vigiles.

Sous l'action du 5501 MD la consommation cérébrale en glucose est augmentée (le coefficient d'extraction cérébrale est de 20 p. 100 en moyenne) ; les processus oxydatifs sont légèrement réduits, car la production en CO_2 est comparable à celle des témoins vigiles. En plus de

Série	Glucose	CO_2	Hexose	Hexose PO_4	Phosphates inorganiq.	Pyruvate	Lactate
5501 MD + LSD 25 (10 lapins)	+74,3	-20,5	+15,8 -23,6	+514	-21,6	+8,6	-90
Chlorpromazine + LSD 25 (10 lapins)	+176	-13,7	-394	-100	+26,8	-18,4	+135

Série	Sodium	Potassium	Calcium	Magnésium	Glutathion oxydé	Glutathion réduit
5501 MD + LSD 25 (10 lapins)	+144	-61,6	-35,2	-4,7	+105	-44,7
Chlorpromazine + LSD 25 (10 lapins)	-354	+118	-10,1	-7,1	+36,8	-33

Les valeurs de consommation (+) ou de production (-) cérébrales sont exprimées en mg p. 1000 par minute ou en vol. p. cent par minute (CO_2).

la consommation cérébrale en glucose, il y a consommation importante en hexose-monophosphate, dont le taux artériel augmenté fait penser à une glycogénolyse hépatique.

La glycolyse anaérobie est importante, à en juger par la production en lactate. La majorité des animaux produisent du phosphate inorganique, ce qui est l'indice d'un état vigile. Les mouvements du sodium et du potassium sont normaux et en particulier le 5501 MD a réduit de 50 % la fuite en potassium cérébral produite par le LSD 25. La production cérébrale en calcium confirme l'état vigile (c'est-à-dire l'absence d'inhibition) indiqué par les phosphates inorganiques. Le métabolisme cérébral du glutathion reste cependant anormal ; il y a consommation en glutathion oxydé et production en glutathion réduit.

II. ACTION DE LA CHLORPROMAZINE SUR LE BILAN HUMORAL APRÈS INTOXICATION SIMULTANÉE PAR LE LSD 25, PAR COMPARAISON AVEC L'ACTION DU LSD 25 ADMINISTRÉ ISOLÉMENT. — Il y a hyperglycémie, chute de la réserve alcaline, nette augmentation des hexoses-monophosphate, chute du phosphate inorganique, augmentation du pyruvate ; la natrémie est plus élevée que chez les témoins vigiles, la kaliémie est normale ; le taux sanguin en magnésium est très augmenté. Le taux en glutathion réduit est voisin des valeurs témoins, le taux en glutathion oxydé est abaissé.

Du point de vue du bilan humoral, les facteurs humoraux, perturbés dans le même sens que chez les schizophrènes (glycémie, CO_2 , hexoses-monophosphate, glutathion réduit), le sont encore plus en présence de chlorpromazine.

III. ACTION DE LA CHLORPROMAZINE SUR LE MÉTABOLISME DE LA PSYCHOSE-MOÛLE AU LSD 25. — Nous n'étudierons que le métabolisme des animaux ne présentant pas de modifications EEG malgré l'administration chronique de LSD 25 (soit 80 % des animaux). Le débit cérébral n'est pas modifié par comparaison avec celui de la série vigile.

Sous l'action de la chlorpromazine la consommation cérébrale en glucose est inférieure à celle de la série LSD témoin. Il y a réduction relative des processus oxydatifs puisque la diminution de la production en CO_2 coexiste avec celle de la consommation en glucose. Il y a prédominance de la glycolyse aérobie, la majorité des animaux ayant une production cérébrale en pyruvate mais une consommation en lactate.

Par ailleurs on note une production en hexoses-monophosphate, signe d'un déplacement du glycogène cérébral. La fuite en sodium persiste en dépit de l'action de la chlorpromazine, tandis que celle en potassium est dans la majorité des cas annulée ; le métabolisme cérébral en glutathion reste perturbé, il y a production en glutathion réduit.

Le 5501 MD s'oppose donc à la constitution du syndrome métabolique de la psychose-moûle au LSD 25 en maintenant une glycolyse aérobie et anaérobie pratiquement normale, le cerveau utilisant du glucose et des hexoses-monophosphate, en maintenant les processus oxydatifs, en réduisant la fuite cérébrale en potassium ; mais il est sans influence sur la déviation du métabolisme cérébral du glutathion. L'inhibition cérébrale due au LSD 25 a fait place à un hypermétabolisme hydrocarboné.

La chlorpromazine s'oppose aussi dans une certaine mesure à la constitution de cette psychose-moûle en maintenant des processus oxydatifs harmoniques avec la consommation cérébrale en glucose et en s'opposant à la fuite cérébrale en potassium ; la glycolyse aérobie reste cependant prédominante et le métabolisme cérébral du glutathion anormal.

(Centre de Thérapeutique expérimentale et de Recherches cliniques, Maternité de la Pitié, Paris).