

Action de la Sérotonine sur le système nerveux central (*)

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

L'étude des effets de la sérotonine sur le S.N.C. et le système nerveux autonome a débuté dans notre laboratoire en novembre 1954. Cette étude a été réalisée sur 300 Rats, 100 Lapins, 30 Chiens et 6 Singes (*pithecus inuus*).

EFFET DE LA SÉROTONINE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

A) Action potentialisatrice de la sérotonine à l'égard de l'anesthésie barbiturique. — Reprenant les travaux de CORREL et coll. (1952), FORNAROLI et KOLLER (1954) sur les propriétés potentialisatrices de la 5HT sur la narcose barbiturique chez différentes espèces animales (Rat, Lapin, Chien et Singe), nous avons vérifié que la 5HT exerçait une synergie d'action avec les barbituriques se traduisant essentiellement par une augmentation de la durée de la narcose au pentothal, au kémithal et au nembutal. En ce qui concerne les effets potentialisateurs de la sérotonine indiqués par ces auteurs, nous n'en avons pas trouvé la confirmation chez le Rat en utilisant l'association de 5HT et de doses subliminaires de barbituriques. Nous n'avons pas trouvé non plus de relation de proportionnalité entre la dose de sérotonine injectée, quelle que soit la voie d'administration, et l'effet de prolongation de la narcose. C'est pourquoi nous avons appelé l'anesthésie sérotonine-barbituriques : « anesthésie prolongée » par opposition avec l'expression « anesthésie potentialisée » qui concerne beaucoup plus une diminution des doses anesthésiques ou hypnotiques actives qu'une augmentation de la durée d'anesthésie. Il convient cependant de noter qu'avec certains types de barbituriques, tel le nembutal chez le Lapin, nous avons pu, en injectant la sérotonine par voie I.V. au réveil selon la méthode de RICHARDS, démontrer l'existence d'une action potentialisatrice légère.

Cette synergie d'action de la sérotonine vis-à-vis de la narcose barbiturique découle des propriétés dépressives centrales exercées par cette substance. Partant de l'hypothèse que ces effets pouvaient

(*) Communication faite à la séance du 19 Juin 1957 de la Société française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.
(**) Adresse : Hôpital de la Pitié, Paris.

être imputables à l'action cholinergique de la 5HT, nous avons recherché si un certain nombre de modificateurs du système nerveux autonome étaient capables de renforcer ou au contraire d'annuler cette action. Après de nombreux essais sur le Rat, le Lapin, le Chien, nous sommes arrivés à la conclusion que les meilleurs antagonistes de la 5HT étaient la banthine, l'atrophine et le LSD 25. Ce dernier corps est un antagoniste éctetif de la plupart des effets de la 5HT. La banthine et l'atropine suppriment l'action de la 5HT sur le système nerveux central (régulation tensionnelle, prolongation de la narcose). Parmi les corps qui agissent synergiquement avec la 5HT sur le S.N.C., nous citerons : la clorpromazine, l'hydergine, l'acétylcholine et à un moindre degré la prostigmine et la régitine. Cette classification revêt en réalité un caractère assez général et on peut affirmer que ces différentes actions pharmacologiques se vérifient tant en ce qui concerne les propriétés centrales de la 5HT que ses effets périphériques.

Nous avons en outre cherché à préciser les effets de la 5HT sur la prolongation de la narcose en fonction du temps. Comme le laissait prévoir la réduction du métabolisme cérébral des hydrates de carbone, la sérotonine prolonge la durée de l'anesthésie au kéthital au delà des 24 h qui suivent son administration I.V. chez le Lapin.

Nous avons montré également que l'imprégnation pendant 7 jours par la 5HT à la dose de 2 mg/kg exaltait l'effet prolongateur de la narcose barbiturique chez le Rat et que, 36 h après la dernière injection de 5HT on observait encore une prolongation de la narcose au moins égale à celle constatée immédiatement après une injection unique. Ces résultats donnent à penser que la répétition quotidienne des injections aboutit à une saturation plaquettaire et à une accumulation de 5HT dans les tissus et en particulier dans le S.N.C.

B) Action anticonvulsivante de la sérotonine. Effets de la sérotonine sur certains syndromes parkinsoniens expérimentaux. —

Nous avons étudié l'action protectrice de la sérotonine chez la Souris soit en injectant une dose unique de 5HT soit en prétraitant l'animal pendant 7 jours, à la dose de 10 mg/kg. Nos résultats figurent dans le tableau suivant.

Tests	Intensité des convulsions	Mortalité % en 30 minutes	Mortalité en 24 heures
Cardiazol 100 mg/kg . . .	3	100 %	
+ 5HT 10 mg/kg	2	40 %	70 %
+ 5HT 7 jours 10 mg/kg	0,75	55 %	55 %
Strychnine 2 mg/kg	15	100 %	--
+ 5HT 10 mg/kg	2,5	100 %	--
Picrotoxine 5 mg/kg . . .	3	100 %	--
+ 5HT 10 mg/kg	3	65 %	65 %
+ 5HT 7 jours 10 mg/kg	0,25	0 %	0 %

Un traitement préventif de 7 jours protège donc nettement la Souris contre l'action des poisons convulsivants et réduit la mortalité immédiate et éloignée.

A l'égard des syndromes parkinsoniens expérimentaux provoqués par la trémorine (trémulation) ou le 6140 RP (catalepsie) les effets de la sérotonine sont résumés dans le tableau suivant :

Test	Tremor ou Catalepsie					Mortalité	
	15 mn	30 mn	1 h.	24 h.	48 h.	30 mn	24 h.
Tremorine . . .		3		0		0 %	30 %
+ 5HT 10 mg/kg		0,5		0		0 %	40 %
+ 5HT 7 jours 10 mg/kg . . .		1		0		0 %	30 %
6140 RP . . .	3-80 %	3-80 %	3-80 %	3-40 %	0,5-1-60 %		
+ 5HT 7 jours 10 mg/kg . . .	3-30 %		3-90 %	2-50 %	0,5-75 %		

La sérotonine en injection unique ou après un prétraitement de 7 jours protège donc contre les effets de la trémorine et réduit l'intensité du syndrome cataleptique dû au 6140 RP.

C) Influence de la sérotonine sur la réaction d'éveil produite par la LSD 25 et sur l'EEG du Lapin. — En perfusion intraveineuse lente à la dose de 25 μ /kg la 5HT produit un tracé EEG semblable à une réaction d'éveil ; les enregistrements pratiqués synchroniquement à l'aide de l'intégrateur de Dronocki montrent une diminution de l'électrogénèse de 20 à 40 p. 100, maxima 10 minutes après le début de l'injection, stable pendant au moins une heure, statistiquement significative. La sérotonine administrée par voie veineuse ne prévient pas l'apparition de cette réaction d'éveil — mais lorsque l'effet LSD 25 s'est produit la sérotonine à la dose de 12,5 mg/kg supprime la réaction d'éveil et parallèlement augmente l'électrogénèse cérébrale.

L'injection I.V. de faibles doses de sérotonine (moins de 5 mg/kg) provoque très rapidement l'apparition exclusive de 2 types d'ondes : des ondes peu amples (moins de 10 μ V), très rapides (plus de 15 cps) et des ondes sinusoïdales régulières lentes (2,5 à 5 cps) moyennement voltées. Ces modifications se traduisent par une augmentation de 20 à 30 p. 100 de l'électrogénèse cérébrale. Si la dose de sérotonine est plus forte (plus de 10 mg/kg) l'amplitude des ondes rapides augmente fortement (jusqu'à 50 μ V) et quelquefois les ondes sinusoïdales disparaissent. Dans ce cas, l'électrogénèse augmente plus fortement (plus de 40 p. 100). Ces modifications persistent d'autant plus longtemps que la dose est plus forte (de une à trois heures) mais seule la mesure de l'électrogénèse permet de le déceler car l'EEG redevient normal plus rapidement.

D) Modifications du métabolisme cérébral sous l'action de la 5HT chez le Lapin. — Les effets de la 5HT sur la narcose barbiturique, l'encéphalogramme nous ont amenés à considérer la sérotonine comme un dépresseur du S.N.C. ; cependant ces effets dépendaient de la dose utilisée.

L'étude du métabolisme cérébral réalisée sur le Lapin vigile nous a permis de discriminer les effets de différentes posologies : 2,5 — 12,5 — 25 mg/kg de sérotonine ont ainsi été administrés par voie veineuse. La consommation cérébrale en glucose est d'autant plus réduite que la dose de sérotonine injectée est plus élevée : 25 mg/kg de sérotonine réduisent autant la consommation en glucose que 50 γ /kg de LSD 25.

A dose élevée la 5HT provoque une production cérébrale en pyruvate. A la dose de 2,5 et de 12,5 mg/kg, la 5HT réduit la consommation cérébrale en lactate ; à la dose de 25 mg/kg la 5HT provoque une production en lactate. Ainsi jusqu'à 12,5 mg/kg la 5HT réduit la consommation cérébrale en hydrates de carbone ; elle agit donc dans le même sens que les barbituriques. De même jusqu'à 12,5 mg/kg la 5HT réduit la consommation cérébrale en phosphates inorganiques. A dose élevée (25 mg/kg) la production cérébrale en lactate, en pyruvate et en phosphates inorganiques traduit au contraire un mécanisme d'excitation qui confirme nos essais pharmacologiques montrant qu'à cette dose la 5HT ne prolonge plus la durée de la narcose barbiturique. En ce qui concerne le sodium et le potassium, l'action de la 5HT est plus complexe et sans rapport avec la posologie : les mouvements du sodium et du potassium sont de même sens ; à partir de 12,5 mg/kg la 5HT provoque une fuite cérébrale en sodium et potassium.

E) Action antichoc de la 5HT. — En ce qui concerne enfin l'action protectrice indéniable de la 5HT à l'égard de certains chocs expérimentaux, nous avons constaté que la sérotonine, en injection préventive unique à la dose de 10 mg/kg, augmente la tolérance du Rat à l'égard de l'intoxication par le chlorure de potassium. Contrairement à la réserpine, la 5HT ne manifeste d'effet corticotrope notable qu'à dose élevée (20 mg/kg). La sérotonine enfin, administrée en imprégnation de 5 jours aux doses de 5 à 20 mg/kg, inhibe de manière très significative l'activation hypophyso-surrénalienne consécutive à différents types de chocs.

Conclusion. — La sérotonine se présente donc, en se référant à nos résultats expérimentaux, comme un agent capable de se fixer dans le cerveau, agissant sur le S.N.C. comme un potentialisateur de l'action des barbituriques, un antagoniste des poisons convulsivants, un antagoniste des agents provoquant un parkinson expérimental, un antagoniste de l'action de la LSD 25 sur l'EEG et l'électrogénèse

cérébrale, réduisant le métabolisme cérébral dans un sens parallèle à celui des barbituriques, réduisant la mise en jeu du couple hypophyso-surrénalien.

*(Centre de Thérapeutique Expérimentale
et de Recherches cliniques. Hôpital de la Pitié, Paris.)*

BIBLIOGRAPHIE

- PIERRE (R.) et CAHN (J.). — Potentialisation de la narcose barbiturique par la SHT. Congrès de l'Union Médicale Méditerranéenne, avril 1955. V^e Congrès Espagnol d'anesthésie, Saragosse, septembre 1955.
- CAHN (J.), PIERRE (R.), GEORGES (G.) et HEROLD (M^{lle} M.). — Volume des Rapports et Communications. Symposium international sur les drogues psychotropes, Milan, mai 1957. Elsevier éditeurs, Amsterdam (sous presse).
- GEORGES (G.), HEROLD (M^{lle} M.) et CAHN (J.). — Etude expérimentale des propriétés anti-convulsivantes et anti-parkinsoniennes de la SHT. Congrès international de Thérapeutique, Utrecht, juin 1957.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié chez le Rat, le Lapin, le Singe et le Chien les effets de la sérotonine sur le S.N.C. Ils concluent que la 5 HT se présente comme un agent capable de se fixer dans le cerveau, agissant sur le S.N.C. comme un potentialisateur de l'action des barbituriques, un antagoniste des poisons convulsivants, un antagoniste des agents provoquant un Parkinson expérimental, un antagoniste de l'action de la LSD 25 sur l'EEG et l'électrogenèse cérébrale, réduisant le métabolisme cérébral dans un sens parallèle à celui des barbituriques, réduisant la mise en jeu du couple hypophyso-surrénalien.

SUMMARY

The authors have studied, on the Rat, Rabbit, Monkey and Dog, the effects of Serotonin on the S.N.C. They conclude that the 5 HT acts as an agent capable to fix itself in the brain, acting on the S.N.C. like a potentialiser of the action of barbiturics, an antagonist of convulsivant poisons, an antagonist of agents provoking an experimental Parkinson, an antagonist of the action of the LSD 25 on the EEG and cerebral electrogenesis, reducing cerebral metabolism in a direction parallel to that of barbiturics, reducing the bringing into play of the suprarenal hypophyso.

RESUMEN

Los autores han estudiado en la Rata, en el Conejo, en el Mono y en el Perro los efectos de la Sero-tonina sobre el S.N.C. Obtienen la conclusión de que la 5 HT se presenta como un agente capaz de fijarse en el cerebro, actuando

sobre el S.N.C. como un potencializador de la acción de los barbitúricos, un antagonista de los venenos convulsivantes, un antagonista de los agentes que provocan un Parkinson experimental, un antagonista de la acción de la LSD 25 sobre el EEG y la electrogenesis cerebral, reduciendo el metabolismo cerebral en un sentido paralelo al de los barbitúricos, reduciendo la puesta en juego del pareado hipofiso suprarrenal.
