

## Etude de l'action de différents corps sur les perturbations EEG du lapin induites par une intoxication chronique ou aigue par la diethylamide de l'acide lysergique

De nombreux auteurs (J. DELAY, P. B. BRADLEY, G. A. BUSCAINO, H. GASTAUT, F. RINALDI) ont décrit les perturbations EEG ou électrocorticographiques provoquées par l'administration à différentes espèces animales et à l'homme, suivant différentes posologies de diethylamide de l'acide lysergique (LSD). Les méthodes que nous décrivons plus loin ont eu pour but de produire des anomalies électriques aussi constantes que possible afin de voir si les corps étudiés avaient une action antagoniste. Ces corps peuvent être groupés ainsi:

Sérotonine;

Dérivés de la phénothiazine (chlorpromazine, acépromazine, méthopromazine, 5501 DE);

Steroides (viadril, dérivés de l'androstanolone et de la 19 nor-testostérone);

Tranquillisants (atarax, benactyzine, méprobamate).

### (1) Guérison ou prévention des perturbations EEG produites par une intoxication chronique par la LSD

L'injection quotidienne au lapin pendant 15 jours de 50 µg/kg de LSD provoque dans 85% des cas les modifications EEG suivantes du tracé de départ de l'animal: apparition d'ondes très amples (100 µV environ), de fréquence assez lente (5 à 7 c.p.s.) et de petites ondes très rapides (plus de 30 c.p.s.). Elles peuvent apparaître à partir du 8ème jour de l'imprégnation et persistent en général 6 jours après l'arrêt de l'administration du produit. Cette intoxication chronique provoque la mort de plus du tiers des animaux.

Les corps que nous avons étudiés ont été administrés soit après la constitution des perturbations électriques; l'EEG enregistré dans les minutes, les heures et les jours qui suivent a permis de juger de leur efficacité à faire disparaître ces perturbations et à rétablir un tracé normal. Ils ont aussi été administrés en même temps que la LSD et des EEG pratiqués aux 5<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> jour nous ont renseignés sur leur action protectrice vis-à-vis de l'apparition des anomalies de l'EEG. On trouvera dans le Tableau I un résumé de nos études présentant la posologie des corps administrés et le pourcentage de signes d'intoxication observé à la fin du traitement curatif (6 à 8 jours maximum) ou préventif (15 jours).

TABLEAU I

ACTION DE DIFFÉRENTS CORPS SUR LA RÉACTION D'ÉVEIL ET LA BAISSE DE L'ÉLECTROGÉNÈSE CÉRÉBRALE PRODUITES PAR LA LSD

| Corps                | Traitement préventif |       | Traitement curatif |       |
|----------------------|----------------------|-------|--------------------|-------|
|                      | Dose en mg kg        | Effet | Dose en mg kg      | Effet |
| Sérotonine           | 1,25                 | 0     | 2,5                | +     |
|                      | 5                    | ++    | 12,5               | +++   |
| Méthylandrostanolone | 12,5 i.m. 15 j       | 0     |                    |       |
| Viadril              | 30                   | ++    |                    |       |
| Chlorpromazine       | 0,5                  | 0     | 0,2                | 0     |
|                      |                      |       | 0,5                | ±     |
|                      |                      |       | 1                  | ++    |
| Acépromazine         | 0,2                  | 0     | 0,1                | ++    |
|                      |                      |       | 1                  | +++   |
| Méthopromazine       |                      |       | 5                  | +     |
| Méprobamate          |                      |       | 125                | +     |

Il en ressort que dans ces conditions expérimentales:

(a) La sérotonine n'a qu'une action moyenne sur l'activité électrique cérébrale perturbée. Elle n'est pas capable d'empêcher ces perturbations d'apparaître.

(b) Des dérivés de la phénothiazine (5501 DE et méthopromazine), seul le premier a une action, au demeurant très bonne s'il est administré à dose suffisante (10 mg/kg i.v.).

(c) Parmi les steroides, le viadril a une action excellente tant du point de vue préventif que curatif, et le méthylandrostanolone à dose forte (12,5 mg/kg) a également dans ces deux cas une très bonne efficacité. Le benzoate d'androstanolone peut s'opposer totalement à l'action de la LSD

sur l'EEG, mais ne peut faire disparaître les ondes anormales; il ne faut cependant pas oublier que ce corps est en solution huileuse, donc se résorbe lentement. Les deux dérivés de la nor-testostérone ne sont guère intéressants.

(d) Notre étude des "tranquillisants" est encore incomplète: cependant la benactyzine nous semble inactive, et le pouvoir préventif du méprobamate et de l'atarax sont médiocres.

*En conclusion* de cette étude sur la recherche de l'action curatrice ou protectrice de différents corps vis-à-vis des perturbations de l'EEG du lapin par une intoxication chronique par la LSD, nous pouvons dire que: le viadril s'est révélé comme le meilleur corps puisque son efficacité est absolue. La méthylandrostanolone et le 5501 DE (dérivé de la phénothiazine) ont à dose suffisante une activité très forte. Sur ce point très particulier, nous n'avons retrouvé qu'incomplètement l'antagonisme classique sérotonine-LSD. Les sept autres corps étudiés ne nous semblent posséder qu'une action médiocre ou nulle.

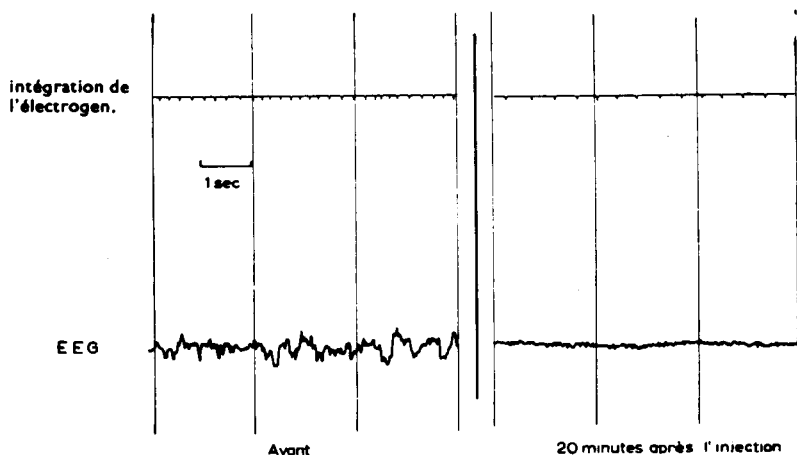


Fig. 1. Effets d'une injection de L.S.D.

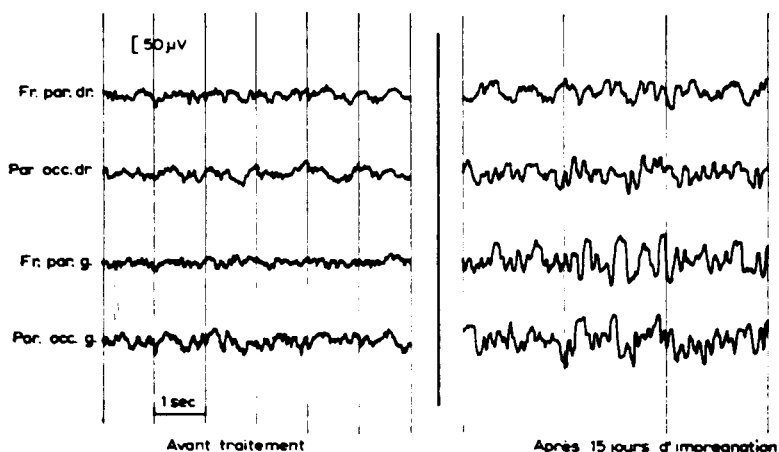


Fig. 2. Effets d'un traitement chronique par la L.S.D.

TABLEAU II

ACTION DE QUELQUES PRODUITS SUR L'EEG D'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LA LSD-25

| Corps                      | Traitement curatif                                                                                                                                               |                                                                     | Traitement préventif                                                                 |                                                        |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                            | Dose mg/kg<br>voie-durée                                                                                                                                         | Guérison<br>%                                                       | Dose mg/kg<br>voie-durée                                                             | Guérison<br>%                                          |
| Sérotonine                 | $\left\{ \begin{array}{l} 5-10 \text{ i.v.} \\ 5-12,5 \text{ i.v.} + 12,5 \text{ s.c. 4 j.} \\ 12,5 \text{ s.c. 3-6 j.} \\ 2,5 \text{ i.v.} \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 50 \\ 67 \\ 50 \\ 75 \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 12,5 \text{ s.c.} \\ 2,5 \text{ i.v.} \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} 0 \\ 20 \end{array} \right.$ |
| 5501 DE                    | $\left\{ \begin{array}{l} 10 \text{ i.v.} \\ 15 \text{ s.c. 5 j.} \\ 30 \text{ s.c. 4 j.} \end{array} \right.$                                                   | $\left\{ \begin{array}{l} 100 \\ 50 \\ 67 \end{array} \right.$      | $\left\{ \begin{array}{l} 30 \text{ s.c.} \end{array} \right.$                       | $\left\{ \begin{array}{l} 50 \end{array} \right.$      |
| Methopromazine             | $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ i.v.} \end{array} \right.$                                                                                                    | $\left\{ \begin{array}{l} 0 \end{array} \right.$                    |                                                                                      |                                                        |
| Viadril                    | $\left\{ \begin{array}{l} 15-50 \text{ i.v.} \\ 15-30 \text{ s.c.} \end{array} \right.$                                                                          | $\left\{ \begin{array}{l} 100 \\ 100 \end{array} \right.$           | $\left\{ \begin{array}{l} 15 \text{ s.c.} \end{array} \right.$                       | $\left\{ \begin{array}{l} 100 \end{array} \right.$     |
| Benzoate                   |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 2,5 i.m.                                                                             | 100                                                    |
| Androstanolone             | 12,5 i.m. 5 j.                                                                                                                                                   | 50                                                                  | 12,5 i.m.                                                                            | 100                                                    |
| Méthylandrostanolone       | $\left\{ \begin{array}{l} 12,5 \text{ p.o. 5 j.} \\ 12,5 \text{ i.m. 5 j.} \end{array} \right.$                                                                  | $\left\{ \begin{array}{l} 87,5 \\ 75 \end{array} \right.$           | 2,5 p.o.                                                                             | 67                                                     |
|                            |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 12,5 p.o.                                                                            | 100                                                    |
|                            |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 2,5 i.m.                                                                             | 40                                                     |
| 19-Nor-testosterone        | 12,5 i.m. 5 j.                                                                                                                                                   | 0                                                                   | 12,5 i.m.                                                                            | 100                                                    |
|                            |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 2,5 i.m.                                                                             | 90                                                     |
| H.H.B. 19-Nor-testosterone | 37,5 i.m.                                                                                                                                                        | 60                                                                  | 12,5 i.m.                                                                            | 40                                                     |
|                            |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 37,5 i.m.                                                                            | 25                                                     |
| Hydroxyzine                |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 187,5 i.m.                                                                           | 50                                                     |
| Méprobamate                |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 10 s.c.                                                                              | 34                                                     |
| Bénactazine                |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 7,5 s.c.                                                                             | 34                                                     |
|                            |                                                                                                                                                                  |                                                                     | 2,5 s.c.                                                                             | 0                                                      |

(2) *Guérison ou prévention des perturbations de l'EEG et de l'électrogénèse cérébrale produites par une intoxication aiguë par la LSD*

Des perfusions de LSD-25, à faible concentration (3 µg/ml) nous ont montré que la LSD-25 à dose suffisante manifeste en quelques minutes son action et que la quantité active est au minimum de 25 µg/kg. L'action d'une dose standard de 50 µg/kg de LSD injectée par voie i.v. au lapin est la suivante: du point de vue EEG nous observons comme d'autres auteurs l'apparition d'un tracé rapide et très peu ample semblable à celui d'une réaction d'éveil. Synchroniquement le niveau d'électrogénèse diminue: cette diminution est maxima dix minutes après l'injection, stable pendant au minimum l'heure, importante (de 20 à 40%), statistiquement très significative. Puis ce niveau remonte jusqu'à un niveau normal identique à celui que l'on avait enregistré avant l'expérience.

En possession de cette donnée, nous avons recherché dans le même esprit qu'au paragraphe (1), si un certain nombre de corps agissant sur le système nerveux central pouvaient faire disparaître ou empêcher ces modifications. Les produits étudiés sont les suivants:

la sérotonine;

deux stéroïdes: le méthylandrostanolone et le viadril;

trois dérivés de la phénothiazine: la chlorpromazine, l'acépromazine, la methopromazine;

un tranquillisant: le méprobamate.

Nous avons d'abord essayé de prévenir l'apparition de la réaction d'éveil et la baisse de l'électrogénèse cérébrale par l'administration préalable du corps étudié; cette administration avait lieu soit une dizaine de minutes avant l'injection de LSD, soit pendant 15 jours avant l'essai (cas du méthylandrostanolone). Ces recherches ont été décevantes. En effet, l'administration préventive de méthylandrostanolone, de sérotonine (mais à dose faible), d'acépromazine ou de chlorpromazine n'a pas empêché l'action de la LSD; tout au plus, peut-on admettre une action moyenne de la sérotonine (5 mg/kg) et du viadril.

Si, au contraire, on injecte la LSD et qu'on attende que son action se manifeste pour administrer le produit, des résultats positifs apparaissent:

Les effets de la sérotonine à la dose de 2,5 mg/kg sont variables: bouffées de réaction d'éveil entrecoupées d'ondes sinusoidales lentes et d'ondes rapides en proportion variables suivant la dose, l'électrogénèse est diminuée dans la majorité des cas. A 12,5 mg/kg, on enregistre un effet - sérotonine net: ondes rapides, amples, - augmentation de l'électrogénèse.

La chlorpromazine et l'acépromazine ne manifestent une action anti-LSD totale qu'à dose

suffisante: 1 mg/kg. Pour des doses de l'ordre de 0,1-0,2 mg/kg il persiste des bouffées de réaction d'éveil, le niveau d'électrogénèse ne varie guère, et de plus, cette faible action se manifeste après une phase de latence d'au moins 15 minutes. Cependant à dose égale, l'acépromazine paraît plus active.

La methopromazine (5 mg/kg) et moins constamment le méprobamate (125 mg/kg) font apparaître sur un fond de tracé d'éveil, des ondes lentes et même quelquefois des bouffées d'ondes de rapidité moyenne et assez amples semblables à celles qu'on enregistre en début d'anesthésie. Mais le niveau d'électrogénèse cérébrale reste toujours abaissé et stable.

En conclusion, il faut des doses relativement fortes de sérotonine (12,5 mg/kg), de chlorpromazine et d'acépromazine (1 mg/kg) pour supprimer totalement les effets de la LSD sur l'EEG (action d'éveil) et l'électrogénèse cérébrale (baisse stable). La méthopromazine, le viadril et, à un degré moindre, le méprobamate n'ont qu'une activité limitée.

#### *Conclusion générale*

Les signes EEG d'une intoxication chronique et d'une intoxication aiguë par la LSD sont très différents: dans le premier cas, on enregistre des ondes d'intoxication cérébrale que certains auteurs ont rapproché des ondes pathologiques enregistrées chez certains psychotiques. Nos études nous ont prouvé que le viadril, la méthylandrostanolone et le 5501 DE en sont le meilleur traitement et la meilleure prophylaxie. Dans le deuxième cas, on observe une réaction d'éveil qui peut être annulée par la sérotonine et l'acépromazine et moins totalement par le viadril et la chlorpromazine pour être remplacée par des EEG et un niveau d'électrogénèse cérébrale typique de chacun de ces corps.

*Centre de Thérapeutique Expérimentale et de Recherches Cliniques,  
Hôpital de la Pitié, Paris (France)*

R. PIERRE  
J. CAHN