

Lésions encéphaliques causées chez le Chat, par l'actinomycine D injectée dans le liquide céphalo-rachidien; comparaison avec l'acide actinomycinique

Takeuchi, Hiroshi

Institut de Neurobiologie et Département de Neuro-Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université d'Okayama

Tateishi, Jun

Institut de Neurobiologie et Département de Neuro-Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université d'Okayama

Mori, Akitane

Institut de Neurobiologie et Département de Neuro-Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université d'Okayama

Kohsaka, Mutsutoshi

Institut de Neurobiologie et Département de Neuro-Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université d'Okayama

<https://hdl.handle.net/2324/6225>

出版情報 : Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales. 168, pp.664-669, 1974-12-26. Masson

バージョン :

権利関係 : ©1974 Masson

Neuropharmacologie.

Lésions encéphaliques causées chez le Chat, par l'actinomycine D injectée dans le liquide céphalo-rachidien : comparaison avec l'acide actinomycinique.

par HIROSHI TAKEUCHI, JUN TATEISHI, AKITANE MORI
et MUTSUTOSHI KOHSAKA.

(Institut de Neurobiologie et Département de Neuro-Psychiatrie,
Faculté de Médecine, Université d'Okayama, Japon).

Summary. — Studies on histological changes induced in cat's brain by actinomycin D and actinomycinic acid after intrarachidic injection 0,023-0,03 mg of these products. The chief effect of actinomycin D is a degeneration of neurons and of glial cells, in specific regions of cortex, most severe in cochlear ventral and dorsal nuclei of Varole's bridge. No specific degenerative effect on cortical neurons after injection of actinomycinic acid.

Nous avons déjà rapporté, dans nos communications précédentes (1*, 2*, 3*), que l'actinomycine D, antinéoplasique qui forme un complexe avec l'ADN des tissus (4*), a causé chez les Mammifères des convulsions généralisées, 4 à 5 jours après son injection dans le liquide céphalo-rachidien. Nous avons montré aussi que l'acide actinomycinique ayant une structure moléculaire très semblable à celle de l'actinomycine D, mais qui ne forme jamais de complexe avec l'ADN (5*), n'a provoqué aucune convulsion. Au cours de l'étude électroencéphalographique, les effets différents de l'actinomycine D et de l'acide actinomycinique ont été confirmés ; nous avons souvent enregistré des signes convulsifs causés par l'actinomycine D, mais jamais enregistré ces signes à l'occasion de l'injection de l'acide actinomycinique.

Dans ce travail, nous voulons vérifier les lésions encéphaliques chez des animaux traités, soit par l'actinomycine D, soit par l'acide actinomycinique.

Matériel et Méthodes. — Nous avons utilisé l'actinomycine D, que nous a donnée le Professeur S. A. Waksman de l'Université de Rutgers (6*), et l'acide actinomycinique offert par le Professeur J. Kawamata de l'Université d'Osaka (Institut de la Recherche sur des maladies

(1*) Hayashi T., Taira M. & Takeuchi H., *C. R. Soc. Biol.*, 1971, 165, 1493.

(2*) Taira M., Kojima K. & Takeuchi H., *C. R. Soc. Biol.*, 1972, 166, 1201.

(3*) Taira M., Kojima K. & Takeuchi H., *Epilepsia*, 1972, 13, 649.

(4*) Kawamata J. & Imanishi K., *Nature*, 1960, 187, 1112.

(5*) Kawamata J., Fujita H. & Ikegami R., *J. Antibiotics*, 1960, 13, 415.

(6*) Vining L. C. & Waksman S. A., *Science*, 1954, 120, 385.

microbiennes). Nous avons d'abord déterminé la dose convulsive de l'actinomycine, soit 0,025 à 0,03 mg, lors de l'injection dans le liquide céphalo-rachidien du Chat. Ayant implanté de façon chronique les électrodes dans l'encéphale du Chat, nous avons injecté une dose de 0,025 à 0,03 mg d'une des deux substances mentionnées, dans le liquide céphalo-rachidien du chat par la Cisterna magna. Nous avons enregistré l'électroencéphalogramme de l'animal pendant quelques jours après l'injection. Immédiatement après la mort de l'animal, à cause de la répétition des convulsions suscitées par l'actinomycine D, ou bien une semaine après l'injection de l'acide actinomycinique qui n'avait aucun effet, nous avons prélevé l'encéphale de l'animal et procédé à sa fixation dans du formol de dix pour cent.

Nous avons choisi quatre encéphales fixés traités avec l'actinomycine D, appartenant à des animaux dont les convulsions généralisées et les signes convulsifs électroencéphalographiques se sont bien mani-



FIG. 1.

Changements histologiques causés par l'actinomycine D dans la région paramédiane de l'écorce cérébrale du Chat, après la répétition des convulsions, 4 jours après l'injection de l'actinomycine D (0,03 mg) dans la Cisterna magna. On peut citer ici la disparition des neurones corticaux (flèches), spécialement au sommet de la circonvolution où deux circonvolutions se touchent. (Aggrandissement faible, coloration de Nissl).

festés, et deux autres encéphales fixés, traités avec l'acide actinomycinique, donc provenant d'animaux n'ayant pas présenté de convulsions. Nous avons par ailleurs également fixé un encéphale témoin, qui n'avait reçu aucune injection. Nous avons coupé les encéphales à la paraffine, et utilisé la coloration à l'hématoxyline-éosine, la coloration de Nissl et, en cas de nécessité, la coloration de Bodian.

Résultats. — 1. Les principaux changements histologiques causés par l'actinomycine D étaient des dégénérescences primaires des neurones et des cellules gliales. Dans ce cas, nous avons observé que les neurones

ont montré les signes suivants de dégénérescence : gonflement, fragmentation, rétrécissement, déplacement excentrique et disparition des nucléoles ; gonflement et destruction des noyaux ; chromatolyse centrale et périphérique, gonflement, vacuolisation et rarement rétrécissement, sclérose et éosinophilie des cytoplasmes. En outre, il y a eu quelques neurones fantômes, aboutissant probablement à une disparition.

Les cellules gliales, spécialement les astrocytes, ont montré, non seulement les mêmes changements nucléolaires que ceux des neurones, mais aussi gonflement et chromatolyse des noyaux, et finalement destruction cellulaire. Aucune prolifération gliale n'a été observée.

2. Sur le télencéphale traité par l'actinomycine D, les foyers de dégénérescence cellulaire mentionnés se sont nettement manifestés au niveau de l'écorce cérébrale paramédiane qui s'étend de la région frontale à la région occipitale. Ces changements étaient surtout très graves

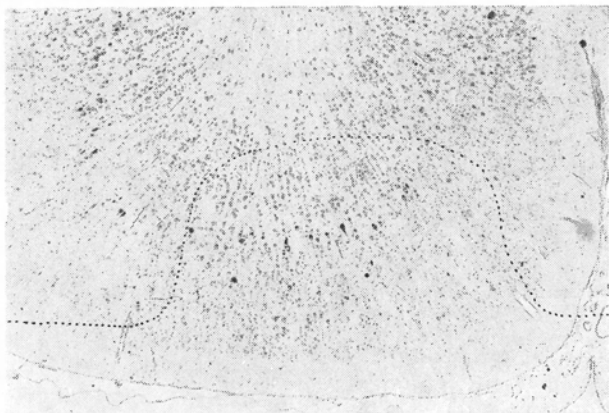


FIG. 2.

Disparition neuronique au niveau de la couche superficielle, causées par l'actinomycine D, dans la circonvolution du corps calleux du Chat après répétition des convulsions, 4 jours après l'injection de l'actinomycine D (0,03 mg). La ligne en pointillé montre la frontière entre la région en dégénérescence et la région presque normale. (Agrandissement moyen, coloration de Nissl).

au niveau de la circonvolution du corps calleux et, dans deux cas sur quatre, ils s'étendaient sur toute la région occipitale. Cependant, les changements étaient beaucoup moins importants dans la région pariétotemporale, et très peu dans les régions fronto-basale ou temporo-basale. Enfin, autour des ventricules latéraux et du troisième ventricule, il y a eu très peu de changements.

Dans l'écorce cérébrale, les dégénérescences cellulaires étaient nettes au sommet des circonvolutions, spécialement à l'endroit où deux circonvolutions se touchent (fig. 1 et 2). Dans le cas de lésions très graves, la dégénérescence s'étendait à toutes les couches neuroniques de

l'écorce cérébrale mais, en cas de lésions plus faibles, la dégénérescence cellulaire n'intéressait que la couche neuronique superficielle. On peut considérer que l'action de l'actinomycine D a commencé à la surface cérébrale, et puis a atteint la profondeur. En conséquence, la distribution des foyers en dégénérescence dans l'écorce cérébrale n'a aucune relation avec celle des vaisseaux sanguins. Les changements cellulaires près des vaisseaux étaient identiques ou au plus un peu plus importants que ceux visibles ailleurs.

3. A la substance corticale du cervelet, des dégénérescences cellulaires ont été observées, surtout dans les régions dorsale et latérales. De même qu'au niveau de l'écorce cérébrale, elles étaient nettes à l'extrémité de la feuille cérébelleuse, spécialement à l'endroit où deux feuilles se touchent (fig. 3). Les cellules de Purkinje ainsi que les neurones de la couche granuleuse ont présenté une dégénérescence identique ; quelques neurones étaient disparus.

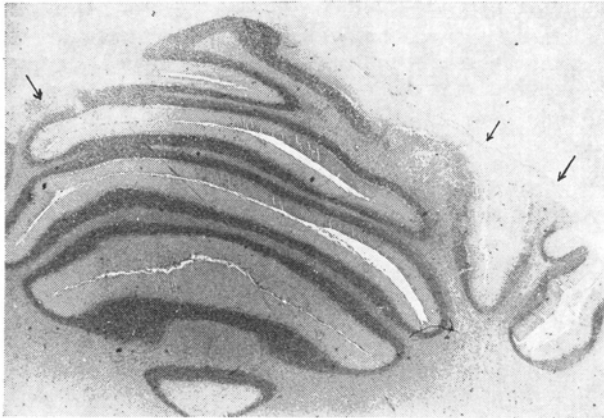


FIG. 3.

Foyers nécrotiques (flèches) près de la surface dorsale du cervelet du Chat après répétition des convulsions, 4 jours après l'injection de l'actinomycine D (0,03 mg). (Agrandissement faible, coloration par l'hématoxyline-éosine).

4. Au niveau du tronc cérébral, nous avons observé dans trois cas sur quatre, les changements neuroniques décrits ci-dessus dans les noyaux cochléaires ventral et dorsal (fig. 4), mais aucun changement n'est apparu dans le noyau vestibulaire. Un seul exemplaire nous a montré des dégénérescences cellulaires à la surface des régions ventrale et dorsales du pont de Varole, et légèrement dans les noyaux dorsaux du bulbe rachidien (noyaux pneumogastrique et hypoglosse).

Exceptionnellement, nous avons observé un foyer ramolli, avec une petite hémorragie, à la partie inférieure du bulbe rachidien contenant les noyaux de Goll et de Burdach dans un cas, et des foyers imparfaitement ramollis à la coiffe du pont du Varole, autour de l'aqueduc de Sylvius, et au noyau olivaire dans un autre cas. Pour comprendre la

cause de ces lésions, ce ramollissement localisé doit être distingué des dégénérescences cellulaires considérées comme les changements principaux suscités par l'actinomycine D. Nous ne pouvons pas expliquer la cause de ces foyers de ramollissement.

5. Outre ces lésions provoquées par la substance elle-même, nous avons observé quelques changements inhérents à l'implantation des électrodes. Les foyers destructifs ont été trouvés autour de la place d'insertion des électrodes. Une méningite légère a été causée par ce procédé. Une légère infiltration de phagocytes et de leucocytes s'est produite au niveau des méninges. Dans un cas, un petit granulome s'étendait à partir des méninges jusqu'à l'écorce cérébrale dans la région occipitale.

6. Nous n'avons observé aucun changement histologique significatif dans deux encéphales des chats traités avec de l'acide actinomycinique, sauf des changements provoqués par l'implantation de l'électrode.

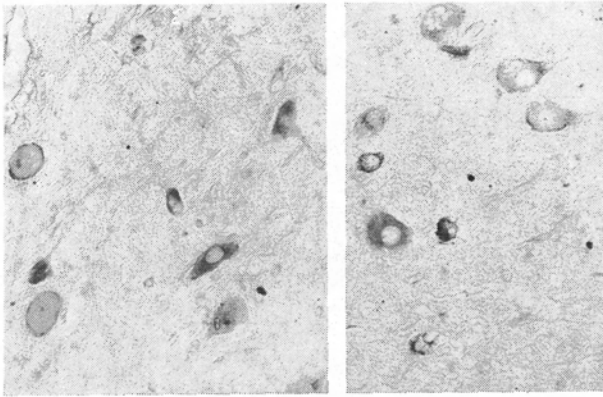


FIG. 4.

Changements neuroniques du noyau cochléaire ventral du pont de Varole du Chat traité avec l'actinomycine D mort 4 jours après l'injection de l'actinomycine D (0,03 mg). On peut trouver les changements neuroniques suivants : déplacement excentrique et disparition du nucléole ; disparition de la membrane nucléaire ; chromatolyse centrale et périphérique, dégénérescence kystique et finalement destruction du cytoplasme. (Agrandissement fort, coloration de Nissl).

Discussion. — Bien que l'acide actinomycinique n'ait causé aucun changement significatif, l'actinomycine D, qui se combine avec l'ADN, a causé des dégénérescences cellulaires remarquables, au niveau de plusieurs parties de l'encéphale. Ces effets différents des deux substances mentionnées sont compatibles avec les résultats de nos études électroencéphalographiques (2*, 3*).

Koenig et coll. (7*) ont rapporté brièvement que l'application topique de l'actinomycine D à forte dose (0,05 mg) sur l'écorce cérébrale

(7*) Koenig H., Spehlmann R. & Jacobson S., *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 1966, 91, 273.

du Chat a causé des foyers nécrotiques avec hémorragies pétéchiales et gonflement des tissus. De notre côté, les foyers de dégénérescence causés par l'administration intrarachidienne de la même substance, sont beaucoup plus modérés que ceux rapportés par ces auteurs.

Rowley et Young (8*) ont étudié systématiquement comment l'actinomycine D injectée de plusieurs façons a provoqué une myélopathie et une encéphalopathie chez le Chat. Ils ont rapporté que l'application intrarachidienne lombaire de cette substance, à la dose de 0,01 mg, a causé des changements neuroniques dans les régions lombaire et sacrée : déplacement excentrique et fragmentation des nucléoles et chromatolyse périphérique des cytoplasmes. Ils ont montré aussi que cette substance, à la dose de 0,025 mg, identique à celle que nous avons mise en œuvre, a causé la nécrose locale après injection dans un ventricule latéral. Ces résultats sont compatibles avec ceux que nous avons rapportés ici.

Nous ne pouvons citer aucune relation directe entre la dégénérescence rapportée ici et la pathogénie des convulsions suscitées par l'actinomycine D.

Il n'y a aucune autre communication à propos des modifications histologiques de l'encéphale traité avec de l'acide actinomycinique.

En résumé, nous avons comparé dans une étude histologique, les actions de l'actinomycine D et celles de l'acide actinomycinique sur l'encéphale du Chat, après injection intrarachidienne d'une dose de 0,025 à 0,03 mg. A partir des résultats obtenus, on peut dire que les principaux changements histologiques causés par l'actinomycine D sont une dégénérescence des neurones et des cellules gliales. Le plus souvent, elle consiste en une fragmentation et disparition des nucléoles, gonflement et destruction des noyaux, chromatolyse, vacuolisation et destruction des cytoplasmes. La distribution des foyers de dégénérescence dans l'écorce cérébrale ou cérébelleuse était très caractéristique, et la dégénérescence des noyaux cochléaires ventral et dorsal du pont de Varole était remarquable. Cependant, dans le cas de l'acide actinomycinique, on n'observe aucune modification significative de l'encéphale, sauf des lésions causées par l'implantation des électrodes (*).

(8*) Rowley W. F. & Young I. J., *Recent Advances Biol. Psychiat.*, 1966, 9, 251.

(*) Les auteurs voudraient bien exprimer leurs remerciements à M. T. Osada pour son aide technique.