

LAE 26/LSD 534

Psychotropic drugs. Ed. by S. Garattini,
V. Ghetti.
Elsevier, Amsterdam, London, New York,
Princeton 1957, p.136.

ACTION COMPARÉE DES DROGUES PSYCHOTROPES SUR
LES "SOURIS TOURNANTES" PROVOQUÉES
PAR L'IMINO- $\beta\beta'$ -DIPROPIONITRILE (SOURIS IDPN)

J. THUILLIER ET H. NAKAJIMA*

Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Ste. Anne, Paris (France)

Les progrès de la Thérapeutique Psychiatrique ont rendu nécessaire une pharmacologie spéciale (Psychopharmacologie) dont l'un des buts principaux est de mesurer l'action des drogues psychotropes sur le comportement des animaux (DELAY ET THUILLIER⁵).

Cette étude psychologique, très délicate chez l'animal normal, est facilitée lorsqu'on dispose d'animaux névrosés, conditionnés, ou rendus agités ou furieux par des opérations ou des excitations cérébrales. Mais ce matériel est difficile à préparer et surtout à conserver; c'est pourquoi les animaux les plus indiqués pour mesurer l'activité d'une drogue psychotrope seraient ceux qui présenteraient *de façon permanente un comportement anormal*, et qu'on pourrait obtenir à tout moment et en grand nombre.

Nous pensons avoir réalisé des animaux répondant à ces caractéristiques en provoquant chez la souris blanche commune un comportement psychomoteur anormal et permanent avec l'imino- $\beta\beta'$ -dipropionitrile (IDPN).

Il est facile de fabriquer ces animaux et de mesurer les caractères de leur excitation psychomotrice.

D'après les réactions des souris IDPN vis-à-vis des drogues psychotropes, on peut classer et comparer ces dernières avec une très grande précision.

Nous décrivons d'abord les souris tournantes IDPN, nous étudierons ensuite l'action des drogues psychotropes sur ces animaux.

SOURIS TOURNANTES PROVOQUÉES PAR L'IMINO- $\beta\beta'$ -DIPROPIONITRILE
(SOURIS IDPN)

Il y a quelques années nous nous étions intéressés aux travaux des suédois (HYDEN ET HARTÉLIS¹⁰) sur le dinitrile malonique et nous cherchions si des dinitriles moins toxiques pouvaient être utilisés dans la schizophrénie. Nous avons ainsi étudié la toxicité d'un assez grand nombre de substances (DELAY *et al.*²) et ce fut chez les souris survivant aux injections d'IDPN que nous avons vu apparaître un syndrome hyperkinétique très curieux, caractérisé par une agitation extraordinaire et des mouvements très rapides de course circulaire.

On a déjà décrit de nombreuses variétés de souris hyperkinétiques apparues

* Boursier du Gouvernement Français - Collège Médical de Tokyo.

spontanément dans des élevages. Les souris "Kreisler" de HERTWIG (GRUNEBERG⁷) et les souris "valseuses" de ROTHLIN (ROTHLIN ET CERLETTI¹⁴) sont réellement des souris tournantes. Dans ces cas une mutation génétique est responsable de l'apparition de ces phénomènes et on peut faire un élevage de ces animaux.

Avec des molécules chimiques on a également provoqué des syndromes hyperkinétiques chez la souris; EHRLICH (cité par GRUNEBERG) et MORGAN¹¹ ont obtenu de tels phénomènes avec des dérivés arsénicaux et plus récemment GOLDIN ET NOE⁸ ont aussi décrit des manifestations motrices semblables provoquées chez la souris par des amines chlorées.

Mais il ne s'agissait dans ces cas que de phénomènes *transitoires* alors que l'IDPN l'entraîne des modifications *définitives* du comportement.

TABLEAU I
PRINCIPAUX NITRILES ANALOGUES OU DÉRIVÉS DE L'IMINO- $\beta\beta'$ -DIPROPIONITRILE

Produits préparés	D.L. ₅₀ i.v. souris g/kg	Hyperkinésie souris tournante
<i>Dérivés du nitrile acrylique:</i>		
1. Oxydipropionitrile $O = (CH_2-CH_2-CN)_2$	3.5 $\pm$ 0.51	o
2. Thiodipropionitrile $S = (CH_2-CH_2-CN)_2$	1.5 $\pm$ 0.15	o
3. Aminopropionitrile $NH_2-(CH_2-CH_2-CN)$	0.8 $\pm$ 0.22	o
4. Imino- $\beta\beta'$ -dipropionitrile $NH = (CH_2-CH_2-CN)_2$	6 $\pm$ 0.43	+ +
<i>Dérivés de l'aminopropionitrile:</i>		
5. Benzylamino-propionitrile $C_6H_5-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CN$	0.25 $\pm$ 0.14	o
6. Phényléthylamino-propionitrile $C_6H_5-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CN$	0.30 $\pm$ 0.25	o
7. Phénylisopropylamino-propionitrile $C_6H_5-CH(CH_3)-NH-CH_2-CH_2-CN$	0.10 $\pm$ 0.05	o
<i>Dérivés de l'imino-$\beta\beta'$-dipropionitrile:</i>		
8. Amide acide succinique $HOOC-CH_2-CH_2-CO-N = (CH_2-CH_2-CN)_2$	5 $\pm$ 0.35	o
9. Amide acide maléique $HOOC-CH = CH-CO-N = (CH_2-CH_2-CN)_2$	5 $\pm$ 1	o
10. Urée: $NH_2-CO-N = (CH_2-CH_2-CN)_2$	5 $\pm$ 0.86	o
11. Glutamate IDPN	6 $\pm$ 0.48	+ +
12. Succinate IDPN	6 $\pm$ 0.7	+ +
13. Chlorhydrate IDPN	6 $\pm$ 0.9	+ +
14. Nicotat IDPN	2.5 $\pm$ 0.5	+ +
15. Ethylamino-dipropionitrile $CH_3-CH_2-N = (CH_2-CH_2-CN)_2$	0.25 $\pm$ 0.15	o

o = Produits inactifs.

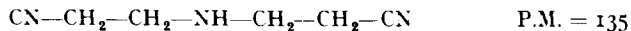
+ + = Produits provoquant le syndrome de la souris tournante IDPN.

Chimie et pharmacologie de l'IDPN

L'imino- $\beta\beta'$ -dipropionitrile qui peut s'appeler aussi amino-dipropionitrile ou bis- β -

Bibliographie p. 158.

cycanoethylamine et que HARTMANN ET STICH⁸ ont nommé bis- β -aminodipropionitrile a la formule suivante:



L'IDPN est décrit dans la littérature (HOFFMAN *et al.*, BUC *et al.*) et sa préparation est très facile¹².

C'est un liquide incolore, inodore, légèrement sirupeux, miscible à l'eau, son point d'ébullition est $\text{Eb}_1 = 134^\circ$ et son indice de réfraction: $n_D^{20} : 1.4640$ - Sa toxicité aiguë immédiate, D.L.₅₀ est:

- par voie intraperitoneale 8 g/kg;
- par voie sous cutanée 9 g/kg;
- par voie intraveineuse 6 g/kg.

Cependant des doses moindres peuvent entrainer la mort après 48 ou 72 heures.

L'IDPN n'a pas d'action appréciable sur la pression artérielle et sur la respiration dans les conditions habituelles de l'expérimentation pharmacologique, (animal anesthésié à l'uréthane ou au chloralose et injection par voie intraveineuse).

Nous avons voulu savoir si tous les éléments de la formule de l'IDPN étaient nécessaires pour produire le syndrome de la souris tournante (DELAY *et al.*).

On trouvera dans le Tableau I la liste des différents produits qui ont été préparés et expérimentés.

On remarquera que parmi les formules du Tableau I, seul l'IDPN et ses sels peuvent provoquer des modifications du comportement.

En effet les remplacements isostériques du groupement NH, soit par un atome d'O, soit par un atome de S, donnent des produits inactifs (composés 1 et 2).

La suppression d'un groupement nitrile conduisant soit à l'aminopropionitrile (composé No. 3), soit à des dérivés de ce dernier (composés No. 5-6-7) supprime aussi l'activité du produit.

Enfin, les substitutions sur la fonction NH (composés No. 8-9-10-15) détruisent l'activité de la molécule.

L'existence des *deux fonctions nitriles et du groupement NH* dans l'IDPN sont les conditions nécessaires pour que la molécule garde son activité.

Fabrication des souris tournantes IDPN - Etude clinique

On choisit de préférence des souris assez jeunes (15-20 g) et en bonne santé. Pendant toute la durée du traitement elles doivent être conservées très propres et à une température d'au moins 20°C .

L'IDPN est dilué au 1/10; la dilution peut se faire en volume (1 ml d'IDPN pour 9 ml d'eau). On injectera pour 10 g de souris: 10 à 15 100 de ml de la solution, soit 1 g à 1,50 g, d'IDPN par kg. Les injections seront faites par voie intrapéritonéale au rythme suivant:

1er jour: 15 100 ml sol. à 10% 10 g souris;

2ème jour: 15 100 ml sol. à 10% 10 g souris;

3ème jour: Rien;

4ème jour: 15 100 ml sol. à 10% 10 g souris;

5ème jour: l'hyperkinésie commence et on peut arrêter les injections, sinon on peut faire une autre injection identique à celle du 4ème jour.

Certaines souris ont besoin de 3 injections seulement, d'autres nécessitent 4 ou 5

injections pour tourner; ainsi des animaux tournent dès le 3ème jour et d'autres seulement après le 6ème jour.

Un des premiers signes de l'hyperkinésie est l'agitation incoordonnée de la tête de l'animal; puis surviennent l'hyperkinésie globale dès le 3ème jour et enfin les mouvements de courses circulaires.

Une fois constitué le syndrome de la souris tournante IDPN est définitif et irréversible; aucune autre administration de produit ne sera nécessaire et la souris restera ainsi agitée pendant de nombreux mois, s'arrêtant seulement quelques instants pour manger, boire et dormir. La souris IDPN a une durée moyenne de vie normale, elle peut se reproduire bien que cela soit difficile en raison de l'agitation. Nous avons pu obtenir des *souris normales* issues de souris IDPN.

Entre les périodes d'alimentation et de sommeil, spontanément les souris IDPN présentent une hyperactivité généralisée incessante. Elles tournent en rond dans les deux sens et présentent des mouvements choréo-athetosiques de la tête; d'autres sont aussi animées de mouvements de rétropulsion.

On n'a jamais constaté de phénomènes ataxiques, mais la perte du réflexe de nage est une caractéristique importante du syndrome; en effet, contrairement aux souris normales qui nagent spontanément, la souris IDPN se noierait dans l'eau du récipient où on la plonge si on ne l'en retirait pas.

La chaleur et les stimulations nociceptives modifient considérablement l'hyperactivité de la souris IDPN et l'on peut utiliser ces réactions dans des études actographiques.

Action de l'IDPN sur d'autres animaux

Nous avons pu avec l'IDPN provoquer des syndromes d'agitation avec tendance à la marche circulaire, chez les rats, les lapins, les pigeons; HARTMAN ET STICH⁸ ont également obtenu des hyperkinésies chez les poissons, les insectes et même chez des organismes monocellulaires.

Discussion

Par lésions du cervelet et de l'oreille interne (coagulations électriques) on peut provoquer des syndromes moteurs pathologiques qui ressemblent un peu à la marche circulaire de la souris IDPN, mais dans ces cas il s'agit de syndromes à prédominance unilatérale; de plus on n'observe pas d'hyperkinésie chez les animaux opérés, mais au contraire une diminution de l'activité.

Les examens anatomo-pathologiques, jusqu'à maintenant, pratiqués sur le cerveau des souris IDPN, ne montrent pas de lésions caractéristiques, ce qui laisserait supposer qu'elles sont très discrètes; il est regrettable que l'on ne puisse pour le moment préciser les régions encéphaliques qui sont le siège d'une perturbation anatomique ou histo-chimique, car l'on pourrait tirer des renseignements précieux concernant le mécanisme des hyperkinésies.

Il est vraisemblable que des lésions histo-chimiques sont responsables des modifications du comportement observées chez la souris IDPN; à ce sujet il est intéressant de rappeler que les aminonitriles donnent par hydrolyse des aminoacides dont on connaît le rôle important dans la structure des protéides. De plus l'aminopropionitrile $\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CN}$ qui représente la moitié de la formule de l'IDPN est le nitrile

correspondant à la β -alanine: $\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$ dont on connaît le rôle biologique important associé à celui de l'acide panthothénique; (SEXTON¹⁵).

Il est donc possible que les troubles dus à l'IDPN soient dus à la perturbation d'un mécanisme enzymatique essentiel pour l'équilibre métabolique d'un certain groupe de cellules nerveuses. Pour imprécises que soient ces hypothèses, elles méritent que soit approfondie la biochimie de l'IDPN.

ACTION DES DROGUES PSYCHOTROPES SUR LA SOURIS IDPN

Les souris IDPN réalisent un matériel très sensible pour mesurer la dose minima active des sédatifs, tranquillisants et neuroleptiques; mais le comportement de ces animaux présentant des caractéristiques variables suivant les différentes drogues psychotropes on peut également les utiliser pour mesurer l'action des excitants ou des substances psychopathogènes.

Appareillage actographique

Le dispositif utilisé est schématisé dans la Fig. 1; il permet l'enregistrement graphique *qualitatif* et *quantitatif* de l'agitation. De plus, il comprend une boîte actographique

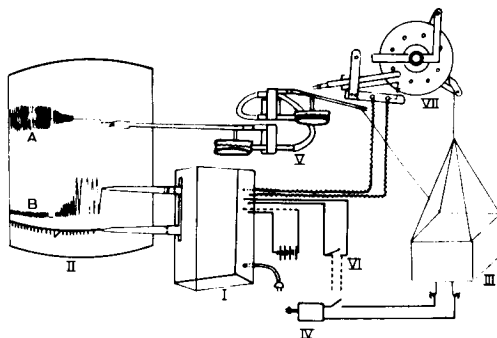


Fig. 1. Enregistrement actographique de la souris IDPN. I = Chronographe de Fleisch; II = Cylindre enregistreur; III = Boîte actographique avec sol électrique; IV = Stimulateur électrique; V = Tambours de Marey; VI = Signal contact des stimulations nociceptives; VII = Totalisateur d'impulsions.

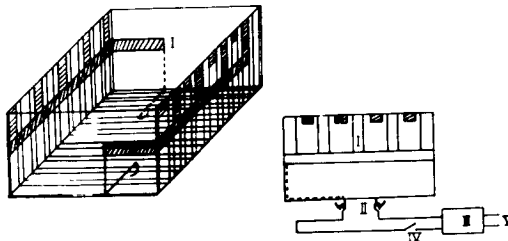


Fig. 2. Boîte actographique avec sol électrique. I = Ruban d'aluminium; II = Contacts mobiles; III = Stimulateur électrique; IV = Contact fixe; V = Générateur 110 V.

spéciale, avec plancher métallique (Fig. 2) permettant d'appliquer à la souris IDPN des stimulations nociceptives lorsqu'elle est sous l'action des drogues psychotropes.

Bibliographie p. 158.

(a) *La boîte actographique* est en carton mince. Elle est revêtue à l'intérieur de rubans d'aluminium en feuilles (Fig. 2, I) qui alternativement sont reliées par des contacts mobiles (Fig. 2, II) à un stimulateur électronique (Fig. 2, III). On peut ainsi appliquer à la souris IDPN des stimulations nociceptives et mesurer en même temps ses réactions à l'aide de l'actographe.

(b) *Enregistrement quantitatif de l'agitation* (Fig. 1, B). Toutes les oscillations de la boîte actographique (III) sont transmises par un totalisateur d'impulsions (VII) à un chronographe de Fleisch (I) qui enregistre sur chaque ordonnée 50 impulsions motrice (IIB). On a ainsi une inscription directe et numérique de l'agitation, facilement lisible sur les tracés.

(c) *Enregistrement qualitatif de l'agitation* (Fig. 1, A). Un des angles de la boîte actographique (Fig. 1, III) est relié par un fil fin à un tambour manipulateur de Marey, qui transmet à un tambour inscripteur les oscillations les plus fines de la boîte. Cet enregistrement beaucoup plus sensible que le précédent est utile lorsque la souris est immobile, mais présente des secousses cloniques ou des tremblements généralisés après administration de drogues agissant sur le système nerveux autonome.

A titre d'exemple nous donnons dans la Fig. 3 les tracés qualitatifs et quantitatifs d'une souris normale et d'une souris IDPN et dans la Fig. 4 le tracé d'une souris IDPN après injection d'eau distillée.

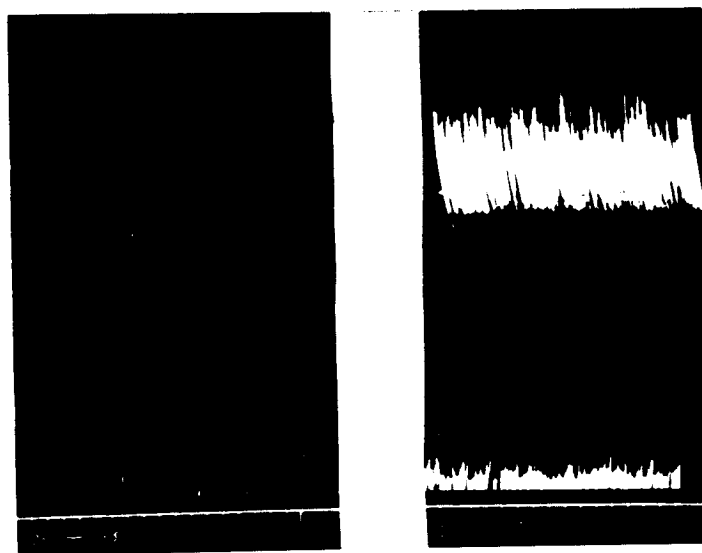


Fig. 3. Enregistrements comparés de souris normales et de souris IDPN

Méthode d'enregistrement

La technique que nous avons utilisée consiste à placer la souris IDPN dans la boîte actographique électrique, puis à enregistrer l'hyperkinésie pendant 30 minutes. Ensuite on fait à l'animal une injection de la drogue psychotrope et on enregistre à nouveau l'agitation.

Bibliographie p. 158.

On peut ainsi noter l'apparition de l'action neuroleptique ou sédatrice et la durée de cette action.

Quand la souris IDPN est immobilisée ou lorsqu'elle ne présente plus d'hyperkinésie, on applique à l'aide du dispositif électrique de la boîte actographique une *stimulation nociceptive* à laquelle l'animal répond de différentes façons (Tableau II). Ces réponses sont très importantes, car elles permettent de donner une classification pharmacologique très précise des molécules chimiques étudiées.

On trouvera dans les Fig. 4, 5 et suivantes des tracés illustrant cette méthode d'enregistrement.

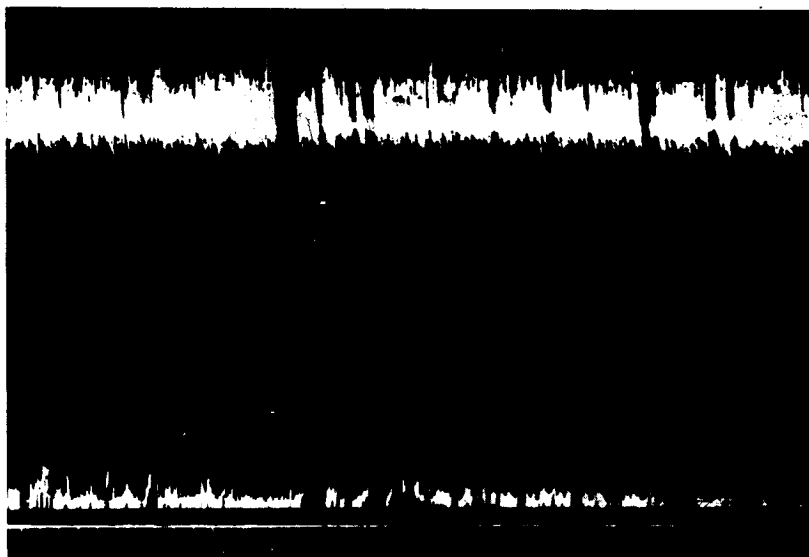


Fig. 4. Enregistrement de souris IDPN avant et après injection d'eau distillée.

TABLEAU II
DIFFÉRENTES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT DE LA SOURIS IDPN APRÈS ADMINISTRATION DE
DROGUES PSYCHOTROPES
Caractéristiques: A. B. C. D.

Changements quantitatifs (Action principale) A - B1 - B2 -	Changements qualitatifs (Actions secondaires) C1 - C2 - C3 - C4 -	Réponses aux stimulations nociceptives pendant l'arrêt de l'agitation D1 - D2 - D3 - D4 - D5
A. Diminution de l'agitation sans arrêt de la course circulaire	C1 - Excitation ou crises convulsives	D1 - Aucune réponse
B. Arrêt de l'agitation et de la course circulaire	C2 - Tremblements ou myoclonies	D2 - Secousse réflexe
1) Intermittent et court	C3 - Ataxie	D3 - Marche ataxique
2) Total et prolongé	C4 - Narcose	D4 - Course circulaire
		D5 - Marche normale Normalisation de la souris IDPN

Modification du comportement et de l'agitation de la souris IDPN sous l'influence des drogues psychotropes – Caractéristiques de la sédation

Après administration d'une drogue psychotrope, la souris IDPN peut présenter des modifications du comportement qui doivent être analysées sous trois aspects:

- (a) changements quantitatifs de l'agitation;
- (b) changements qualitatifs de l'agitation;
- (c) différentes réponses de la souris IDPN aux stimulations électriques nociceptives pendant l'arrêt de l'agitation.

Ces caractéristiques de l'agitation sont groupées dans le Tableau II.

(a) *Changements quantitatifs de l'agitation.* Généralement, la souris tournante IDPN réagit à l'administration d'une drogue psychotrope par une diminution de l'agitation. En effet, il est difficile de rendre plus agitée une souris IDPN sauf avec des stimulations nociceptives (telles que chaleur ou courant électrique), mais, dans ces cas, si la stimulation est prolongée, l'animal présente des accès convulsifs, son seuil convulsivant étant très abaissé. C'est pourquoi toute drogue psychotrope excitante agit sur la souris IDPN soit en provoquant des crises convulsives, soit en diminuant paradoxalement son agitation.

La diminution de l'agitation de la souris IDPN peut se manifester par un ralentissement de son activité mais avec persistance de la tendance à courir en cercle; la souris ne s'arrête pas, mais le nombre de ses mouvements dans l'unité de temps est moins grand (caractéristique A).

La souris peut s'arrêter complètement et la course circulaire est alors interrompue; la sédation peut être soit de courte durée avec des alternances d'arrêt total et de course circulaire ou de marche (caractéristique B1) soit très prolongée, globale et sans accès intermittent d'agitation spontanée (caractéristique B2).

(b) *Les changements qualitatifs de l'agitation et de la course circulaire* sont très importants à caractériser, car ils permettent de classer les différentes drogues psychotropes dans des catégories diverses, suivant la façon dont elles arrêtent les mouvements de la souris IDPN.

En réalité, ces changements qualitatifs sont provoqués par les actions secondaires des drogues psychotropes; les caractéristiques possibles sont: C1 = crise convulsive ou excitation, C2 = Tremblement ou myoclonie – C3 = ataxie – C4 = Narcose.

(c) *Réponses aux stimulations nociceptives.* La stimulation électrique qui peut être pratiquée directement dans la cage actographique permet une analyse très précise de l'action de la drogue psychotrope. En effet, lorsque la souris IDPN est immobilisée par une drogue, on ne peut pas se rendre compte, par la seule observation, de l'état de ses réflexes, de son tonus musculaire et du degré de dépression dans lequel elle se trouve; au contraire, en lui appliquant une stimulation nociceptive, la souris réagira de différentes façons qui permettront d'apprécier l'état dans lequel elle se trouve.

On pourra ainsi observer:

1. Aucune réponse
2. Secousse réflexe
3. Marche ataxique
4. Course circulaire
5. Marche normale (Normalisation de la souris IDPN).

CLASSIFICATION DES PRINCIPALES DROGUES PSYCHOTROPES D'APRES LEUR ACTION SUR LA SOURIS IDPN

Choix des produits - Dose moyenne

Nous avons étudié sur la souris IDPN de nombreux composés chimiques et nous avons choisi pour ce travail les principales drogues utilisées actuellement en thérapeutique neuropsychiatrique. Notre choix a été dicté par le désir de donner des résultats aussi intéressants que possible, concernant des médicaments déjà largement répandus dans le public.

Les médicaments que nous avons étudiés provenaient tous des firmes pharmaceutiques qui les fabriquent et, dans une très large mesure, nous avons tenu compte des documentations pharmacologiques qui nous étaient fournies.

Quand les drogues n'étaient pas solubles dans l'eau nous avons fait des solutions dans le propylène-glycol à 60% et les résultats ont été vérifiés avec des animaux témoins recevant le propylène-glycol seul.

Les caractéristiques correspondant à chaque produit ont été obtenues avec des "doses moyennes sédatives" c'est-à-dire des doses nécessaires pour produire une diminution importante de l'agitation des animaux (plus de 75%) et, si cela était possible, un arrêt de la course circulaire.

Caractères différentiels des drogues psychotropes

Les modifications du comportement de la souris IDPN sous l'influence des drogues psychotropes (Tableau II) peuvent se grouper de différentes manières pour caractériser les actions pharmacologiques, spécifiques de différentes molécules chimiques.

En étudiant un grand nombre de drogues, nous avons pu acquérir la certitude que les réactions de la souris IDPN étaient très superposables à celles que l'on pouvait observer chez l'homme.

Nous avons alors répété nos expériences de façon à obtenir une certitude statistique, et après examens de nos résultats (243 expériences avec 20 drogues), nous proposons une classification des drogues psychotropes en 4 groupes (Tableau III):

1. Les neuroleptiques
2. Les sédatifs tranquillisants
3. Les hypnotiques
4. Les excitants avec action sur le système nerveux autonome.

Il est bien évident que les 3 premiers groupes représentent les dépresseurs classiques du système nerveux central et nous ne voyons pas d'inconvénient à les réunir sous le vocable d'ataraxiques.

Quant au 4ème groupe des excitants il pourrait être à son tour divisé en plusieurs sections, car entre l'arécoline la méthylamphétamine et le LSD-25 il y a de nombreuses différences pharmacologiques.

Mais il est important de remarquer que notre classification correspond à des caractéristiques très précises du comportement de la souris IDPN et on trouvera dans le Tableau III le schéma de cette classification.

Les neuroleptiques - (Tableau IV et Fig. 5, 6, 7 et 8)

Sous ce terme créé par DELAY *et al.*³ après leurs travaux cliniques sur la chlorpromazine (DELAY ET DENIKER²) nous envisageons les drogues pour lesquelles ces auteurs ont donné les caractéristiques suivantes:

Bibliographie p. 158.

TABEAU III
CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS DES DROGUES PSYCHOTROPES D'APRÈS LEURS ACTIONS
SUR LES SOURIS IDPN

<i>Drogues psychotropes</i>	<i>Caractéristiques positives</i>	<i>Caractéristiques négatives</i>
Neuroleptiques	Arrêt total de l'agitation et de la course circulaire sans troubles ataxiques Réponses aux stimulations nociceptives par une marche normale (Normalisation du comportement)	Pas de troubles ataxiques Pas d'action hypnotique
Sédatifs tranquillisants	Diminution ou arrêt de l'agitation et de la course circulaire avec troubles ataxiques Réponse aux stimulations nociceptives par une marche ataxique ou une course circulaire ataxique	Pas de normalisation du comportement Pas d'action hypnotique
Hypnotiques	Arrêt de l'agitation et de la course circulaire avec ataxie d'emblée très importante Narcose Pas de réponse aux stimulations nociceptives ou secousse réflexe	Pas de normalisation du comportement Pas d'arrêt de l'agitation sans narcose
Excitants (autonomic drugs)	Arrêt de la course circulaire avec tremblements Réponses aux stimulations nociceptives variables	Pas d'augmentation de l'agitation Pas d'ataxie à dose moyenne

Action sédatrice puissante sans effet narcotique;

Efficacité vis-à-vis de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité, etc.;

Action sur les mécanismes psychotropes;

Action neuro-végétative importante;

Action sous-corticale dominante.

L'action des *neuroleptiques* sur la souris tournante IDPN est très semblable à celle que l'on peut observer chez l'homme. L'agitation psychomotrice de l'animal cesse; on n'observe pas de sommeil ni de narcose, ni de trouble de posture.

La sédation est globale, généralement persistante; durant l'arrêt des mouvements les *stimulations nociceptives* provoquent seulement une impulsion motrice normale, comme s'il s'agissait d'une souris absolument normale. Nous avons appelé cette réaction "*normalisation du comportement*"; elle ne se produit qu'avec les *neuroleptiques*. Au point de vue pharmacologique nous considérons que cette "*normalisation*" du comportement de la souris IDPN est un des tests les plus précis pour prévoir l'action d'une drogue psychotrope neuroleptique.

Dans le Tableau IV on trouvera la liste des drogues que nous avons classées dans le groupe des neuroleptiques. Ce sont la Réserpine (Fig. 5), les dérivés de la phénothiazine (Fig. 6 et 7) mais aussi l'hydroxyzine (Fig. 8) qui donne également une normalisation du comportement de la souris IDPN.

Aucune de ces drogues n'entraîne à dose moyenne, de narcose, ni de troubles de posture.

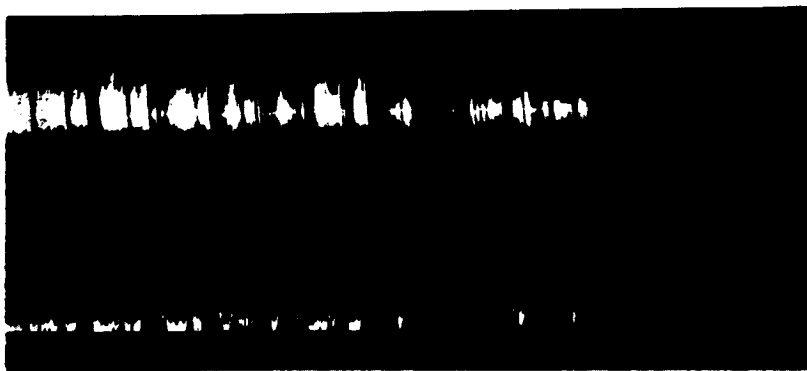


Fig. 5. Action de la Résérpine (0.3 mg/kg) sur la souris IDPN. (Noter la lenteur de l'apparition de l'action neuroleptique.)

Les sédatifs tranquillisants (Tableau IV – Fig. 9, 10 et 11)

On pourrait grouper sous cette dénomination non seulement tous les dépresseurs du système nerveux central sans action hypnotique, tels que l'opium, la morphine, et les dérivés synthétiques, mais encore *les analgésiques*, puisque supprimer la douleur est encore un des meilleurs moyens de "tranquilliser".

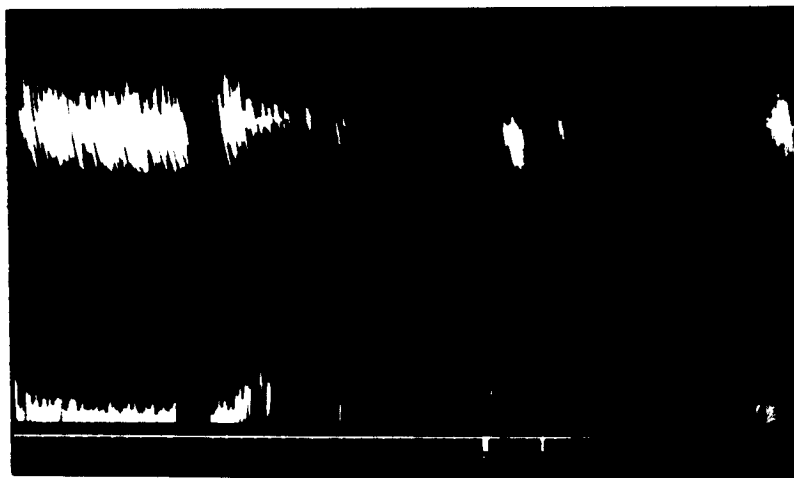


Fig. 6. Action de la Chlorpromazine (4 mg/kg) sur la souris IDPN. (Noter la marche normale durant la stimulation nociceptive.)

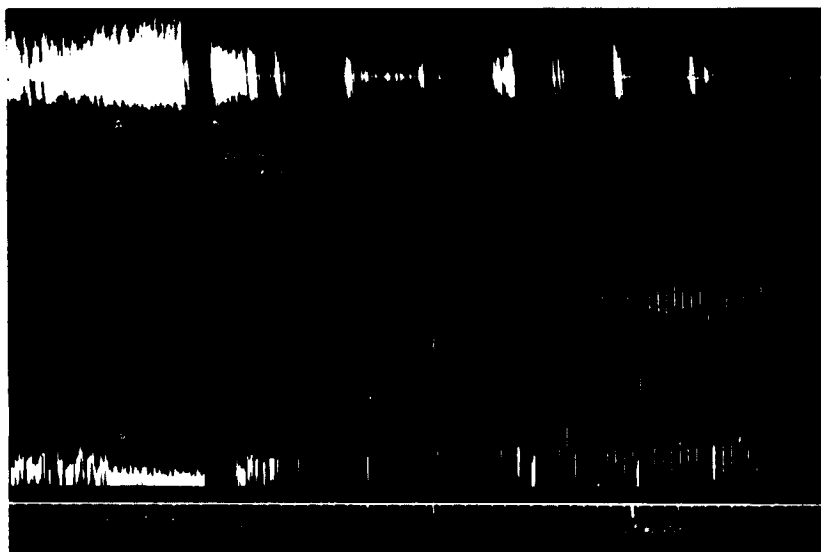


Fig. 7. Action de l'Acépromazine (0,3 mg/kg) sur la souris IDPN

Nous n'avons envisagé ici que les "nouvelles drogues" psychotropes proposées ces dernières années sous les termes de ataraxiques et tranquillisants à l'exception des neuroleptiques étudiés plus haut.

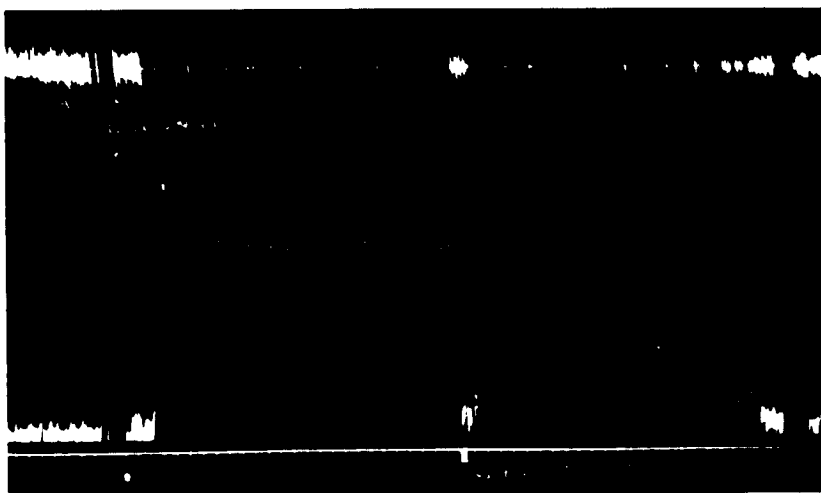
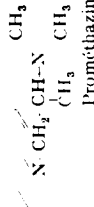
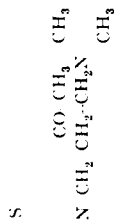
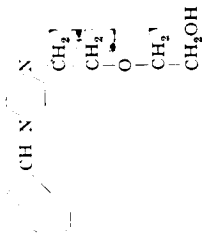
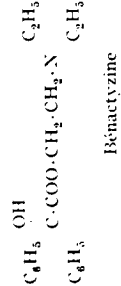
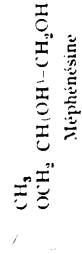


Fig. 8. Action de l'Atarax (Hydroxyzine) (2 mg/kg) sur la souris IDPN

TABLEAU IV
ACTIONS COMPARÉES DES DROGUES PSYCHOTROPES SUR LE COMPORTEMENT DE LA SOURIS TOURNANTE IDPN

Marque déposée ou abréviation	Description chimique Nom générique	D.L. ₅₀ i.p. mg/kg	Dose moyenne active i.p. mg/kg	Diminution ou arrêt de l'astaxie et de la course circulaire	Actions secondaires à doses moyennes	Réponses aux stimulations muscépiles pendant l'arrêt de l'astaxie
I. NEUROLEPTIQUES						
Serpasil H ₃ CO	NH H ₃ COOC OCH ₃ OCH ₃ Reserpine	15	0.15	Arrêt total et prolongé	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
Largactyl 4500 R.P.	S N CH ₂ CH ₂ -CH ₂ N Cl CH ₃ CH ₃ Chlorpromazine	150	2	Arrêt total et prolongé	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
Mopazine	S N CH ₂ CH ₂ CH ₂ N OCH ₃ CH ₃ CH ₃ Méthopromazine	250	1.5	Arrêt total et prolongé	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
Stémétyl 6140 R.P.	S N CH ₂ CH ₂ -CH ₂ N Cl N-CH ₃	280	5-7	Arrêt intermittent à doses moyennes - Total à doses fortes	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
7944 R.P.	S N CH ₂ CH ₂ CH ₂ N O-CH ₃ CH ₃ CH ₃ N CH ₃ Prochlorpérazine	160	0.50 0.75	Arrêt total et prolongé	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale

P'henegan 3277 R.P.	 Prométhazine	150	10-15	Arrêt intermittent à doses moyennes - Total à doses fortes	Ataxie légère et action hypnotique à doses fortes	Marche normale
P'logical 1522 C.B.	 Acépromazine	180	0.20	Arrêt total et prolongé même aux doses minima	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
Atarax	 Hydroxyzine	280	20	Arrêt total et prolongé	Pas d'ataxie Pas d'action hypnotique	Marche normale
II SÉDATIFS TRANQUILLISANTS						
Suavital	 Benactyzine	150	7	Diminution de l'agitation - Arrêt intermittent de la course	Tremblements, Légère ataxie, Pas d'action hypnotique	A doses moyennes: Marche ataxique A doses fortes: Secousse réflexe
Decontractyl	 Mephénésine	500	100	Diminution de l'agitation - Arrêt total de la course circulaire	Ataxie à doses moyennes - Paralysies à doses fortes	Marche ataxique ou Secousse réflexe

Marque déposée ou dénomination	De composition chimique Nom commercial	P.L.S. (mg/kg)	Dose moyenne (mg/kg)	Diminution ou arrêt de l'agitation et de course circulaire	Actions secondaires à doses moyennes	Effets des combinaisons successives pendant l'arrêt de l'agitation
Equanil	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \text{ COO CH}_2 \text{ C CH}_2 \text{ COO NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_3 \\ \text{Méprobamate} \end{array}$	800	150 200	Diminution de l'agitation. Arrêt total de la course circulaire	Ataxie à doses moyennes	Marche ataxique
N. Oblixon	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \text{ CH}_2 \text{ C C CH} \\ \quad \\ \text{O C NH}_2 \\ \text{O} \\ \text{Carbamate de 3-méthyl-1-pentyn-3-ol} \end{array}$	400	100	Diminution de l'agitation. Arrêt intermittent de la course	Ataxie. Action hypnotique à doses fortes	Marche ataxique ou secousse réflexe
III HYPNOTIQUES						
Doriden	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O N H} \end{array}$	350	30 50	Diminution de l'agitation à doses faibles. Arrêt total à doses moyennes	Légère ataxie à doses faibles. Narcose à dose moyennes	Marche ataxique initiale puis réponse négative pendant la narcose
Cardinal	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CO NH} \\ \\ \text{C CO} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \text{ CO NH} \end{array}$ Phénobarbital	300	30	Diminution de l'agitation à doses faibles. Arrêt total à doses moyennes	Forte ataxie initiale puis narcose	Marche ataxique initiale puis réponse négative pendant la narcose
Ennoctal	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C CO} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7 \text{ CO NH} \end{array}$ Amobarbital	250	40	Diminution de l'agitation à doses faibles. Arrêt total à doses moyennes	Breve ataxie initiale puis narcose	Marche ataxique initiale puis réponse négative pendant la narcose

IV DROGUES ACTIVES SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Delysine LSD-25	<chem>CN(C)C(=O)c1ccc2c(c1)ccc(c2)N</chem>	60	0.1 et 3 mg	Arrêt de la course cir- culaire - Changements qualitatifs de l'agita- tion	Petits tremblements généralisés	Secousse réflexe - Parfois reprise de l'agitation
LAE	<chem>CCN(C)C(=O)c1ccc2c(c1)ccc(c2)N</chem>	100	1 et 5 mg	Arrêt de la course cir- culaire - Changements qualitatifs de l'agita- tion	Tremblements généralisés	Secousse réflexe Parfois reprise de l'agitation
Tonedron	<chem>CCN(C)C(=O)c1ccc2c(c1)ccc(c2)N</chem>	7	20	Arrêt de la course cir- culaire - Changements qualitatifs de l'agita- tion	Gros tremblements généralisés	Augmentation de l'agitation
Arécoline	<chem>CCN(C)C(=O)c1ccc2c(c1)ccc(c2)N</chem>	100	5	Arrêt de la course cir- culaire - Changements qualitatifs de l'agita- tion	Tremblements très fins	Secousse réflexe légère

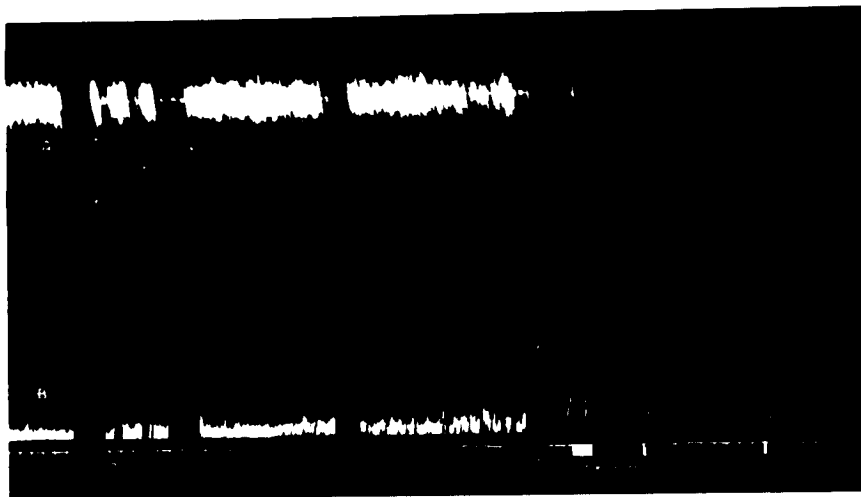


Fig. 9. Action du Méprobamate (200 mg/kg) sur la souris IDPN. (Noter la longue durée de l'agitation ataxique — 30 minutes — et la très courte phase de sédation à laquelle fait suite la paralysie.)

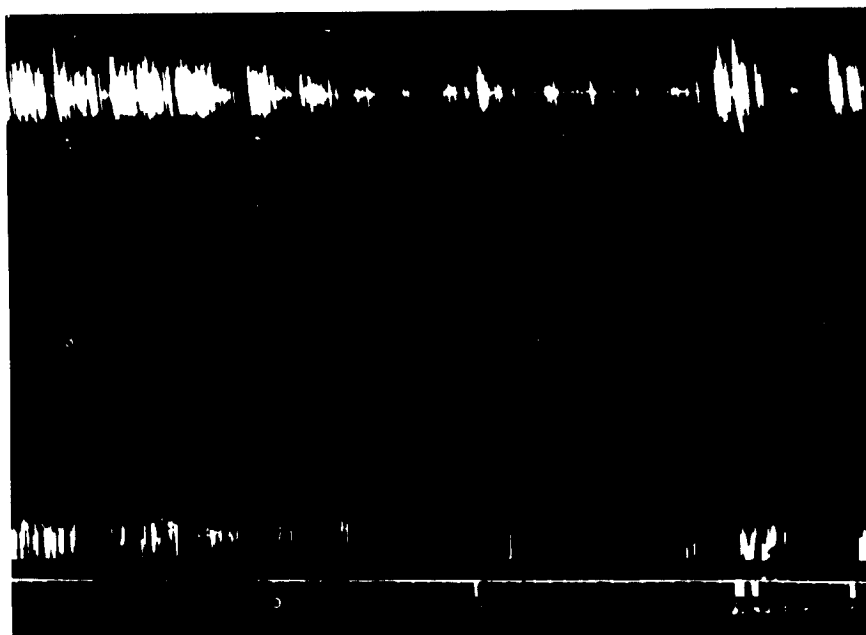


Fig. 10. Action de la Benactazine (10 mg/kg) sur la souris IDPN. (Noter sur le tracé qualitatif A le tremblement pendant l'arrêt de l'agitation.)

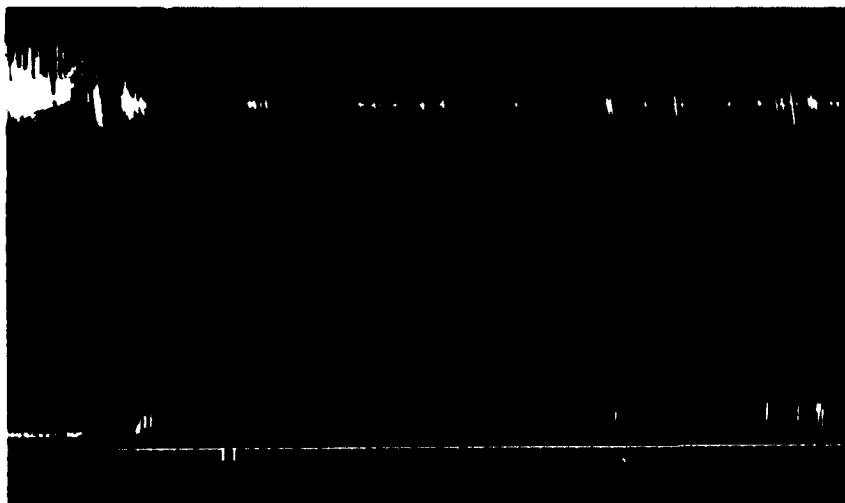


Fig. 11. Action du N. Oblivon (100 mg/kg) sur la souris IDPN. (Noter l'agitation ataxique sur le tracé A.)

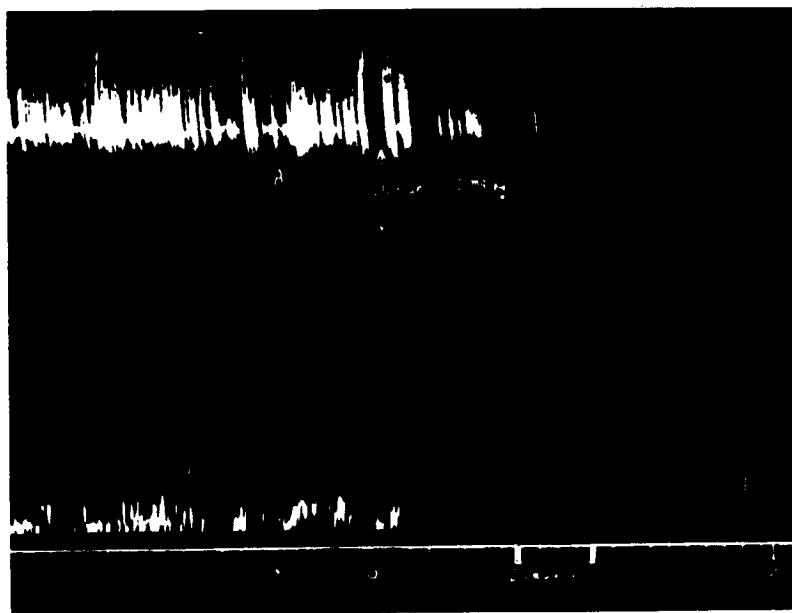


Fig. 12. Action du Doriden (50 mg/kg) sur la souris IDPN: quand la souris est en narcose les stimulations ne donnent qu'une secousse réflexe.

Ces drogues ont des actions très diverses et difficiles à réunir dans un seul groupe pharmacodynamique.

Par exemple la *bénactyzine* (Fig. 10) a une action prédominante sur le système nerveux autonome alors que la mephènesine et le méprobamate (Fig. 9) sont surtout des dépresseurs médullaires et le N. Oblivon presque un hypnogène.

Cependant ces diverses drogues calment l'agitation de la souris tournante IDPN et n'ont pas d'action hypnotique à doses moyennes. Mais par rapport aux neuroleptiques des différences très importantes existent: la sédation s'accompagne le plus souvent d'ataxie, elle est moins globale et durable; d'autre part *les stimulations nociceptives n'entraînent pas de marche normale*, il n'y a pas de "normalisation" de la souris IDPN.

Les hypnotiques – (Tableau IV – Fig. 12 et 13)

On sait depuis très longtemps que l'administration de petites doses d'hypnotiques est capable de calmer l'anxiété et l'excitation psycho-motrice; à forte dose ces drogues entraînent le sommeil, c'est pourquoi on ne pouvait pas les utiliser avec succès, dans les grands syndromes psychiatriques; à petites doses aucun effet n'était constaté,

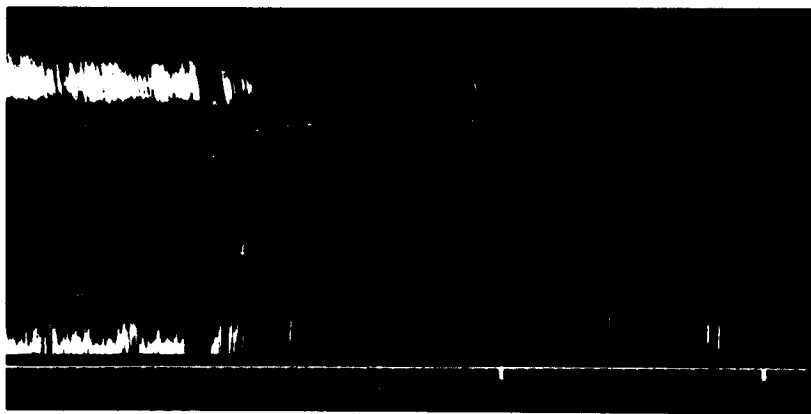


Fig. 13. Action du Phénobarbital (35 mg/kg) sur la souris tournante IDPN

à forte dose on n'avait plus de contact avec le patient qui dormait, aussi les "neuroleptiques" ont-ils pris toute leur importance grâce à leur action se situant entre ces deux extrêmes.

Nous pensons que les hypnotiques à doses faibles ou moyennes sont très utiles et peuvent se substituer aux sédatifs tranquillisants dans leurs applications thérapeutiques. Nous les aurions du reste rangé à côté d'eux, mais ils s'en distinguent essentiellement par leurs propriétés hypno-narcotiques qui, obligatoirement exigent une autre classification.

Comme les sédatifs tranquillisants, les hypnotiques calment l'agitation de la souris IDPN, mais les doses moyennes donnent une ataxie très importante et sont souvent narcotiques. Les stimulations nociceptives restent inefficaces ou n'entraînent que des secousses réflexes (voir Fig. 12, 13 et 14).

Bibliographie p. 158.

Les excitants avec action sur le système nerveux autonome - (Tableau IV - Fig. 15 et 16)

De façon très paradoxale, les excitants n'augmentent pas l'agitation de la souris IDPN, au contraire l'animal, le plus souvent, s'arrête. Ce blocage des mouvements se produit en même temps qu'une stimulation considérable du système nerveux autonome, soit sympathique, soit parasympathique. On observe alors des tremblements des secousses cloniques localisées ou une salivation abondante.

Sur les enregistrements graphiques on peut très bien observer la dissociation des mouvements qualitatifs et quantitatifs (Fig. 15).

Parmi les drogues examinées, le LSD-25 est le plus caractéristique (Fig. 15). A des doses relativement très élevées (3 mg/kg) la souris IDPN est complètement stoppée

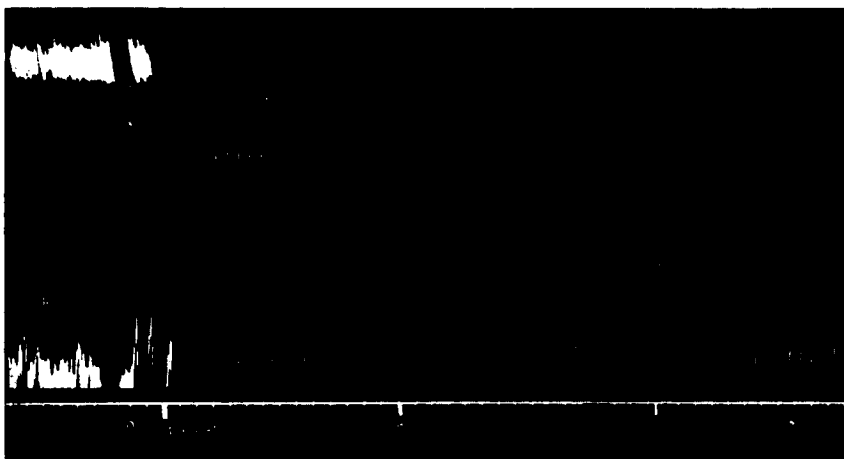


Fig. 14. Action de l'Amobarbital (35 mg/kg) sur la souris IDPN

comme l'indique le tracé des ordonnées B; par contre l'animal est en proie à des tremblements extraordinairement violents qui se traduisent sur le tracé qualitatif A par des variations assez considérables.

Le monoéthylamide de l'acide lysergique (LAE) donne des modifications semblables mais à doses plus importantes.

La méthylamphétamine (Fig. 16) modifie le comportement de la souris IDPN de façons assez semblables à celles du LSD et du LAE, avec arrêt des mouvements et des tremblements.

Nous avons également étudié l'action de l'*Arecoline*. PFEIFFER¹³ a signalé l'importance de cette substance qui, de même que d'autres produits à action muscarinique tels que la pilocarpine et l'ésérine, est capable d'inhiber le réflexe conditionné chez le rat. A la dose de 5 mg/kg l'arécoline arrête les mouvements de la souris IDPN mais on observe en même temps des tremblements et de la salivation.

DISCUSSION

Il est relativement facile d'apprécier l'action d'une drogue *psycho-stimulante* chez les animaux normaux au moyen de procédés simples d'actographie (THUILLIER ET

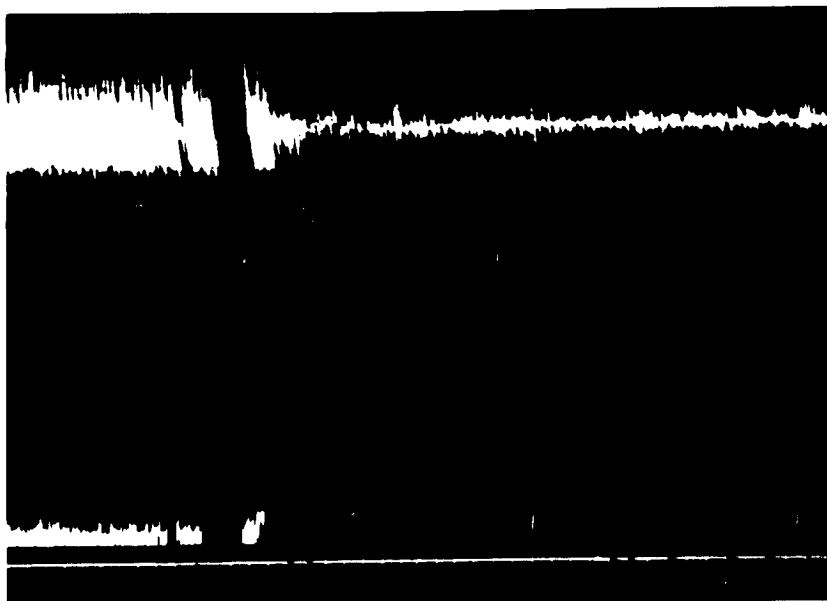


Fig. 15. Action du LSD (3 mg/kg) sur la souris IDPN (à noter le tremblement incessant visible sur le tracé qualitatif A) pendant l'arrêt de la souris. (tracé B).

BURGER¹⁷); par contre il est beaucoup plus difficile de mesurer la force des médicaments *dépresseurs*, *calmants* et *tranquillisants*.

En effet, l'observation des modifications psychologiques provoquées par les drogues chez l'animal normal nécessite un laboratoire très spécialisé et la répétition des épreuves pour qu'elles puissent avoir une valeur statistique.

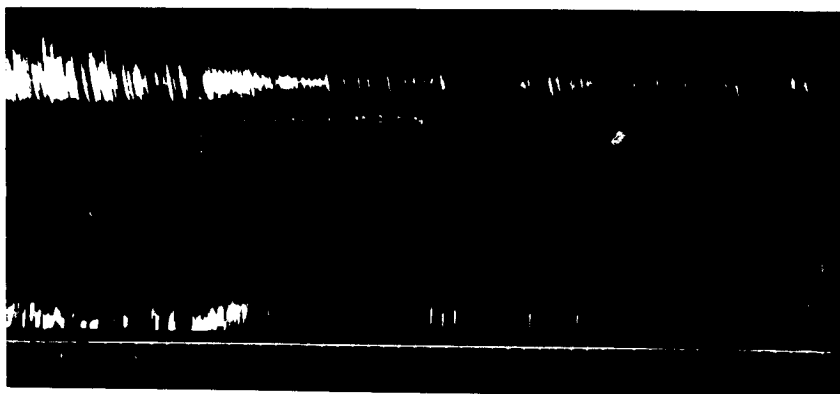


Fig. 16. Action de la Méthylamphétamine sur la souris IDPN.

Les *procédés d'excitation des animaux* avec des drogues (caféine, amphétamine, strychnine) ne permettent que la mesure du pouvoir antagoniste de la substance dépressive vis-à-vis de la drogue excitante.

Les créations de *névroses expérimentales* ou de *réflexes conditionnés* sont aussi très utiles, mais les comportements psychomoteurs ainsi créés sont si faiblement intégrés que des drogues sans action psychotrope spécifique, comme la pilocarpine peuvent les faire disparaître (PFEIFFER¹³).

La production de *réaction de colère* (sham rage) ou d'une *reflexologie automatique* par décérébration partielle ou par stimulation hypothalamique, peuvent être influencées par les drogues psychotropes, mais de tels animaux privés d'une grande partie de leurs fonctions élémentaires ne sont pas des critères sans défauts.

La souris tournante IDPN présente par contre un *comportement permanent typique d'excitation psycho-motrice définitive*. Ce matériel est facile à fabriquer et on peut avoir à sa disposition en quelques jours autant de souris tournantes qu'on le désire.

L'hyperkinésie provoquée chez la souris par l'imino- $\beta\beta'$ -dipropionitrile, est vraisemblablement due à des modifications secondaires du système nerveux par le produit chimique et non à l'action primitive de l'IDPN sur le système nerveux.

Cela laisse supposer une transformation irréversible du comportement, suivant un processus se déroulant toujours de façon identique. Il en résulte que, d'une série à l'autre, toutes les souris IDPN fabriquées présentent une identité de réactions aux mêmes types de drogues qui permet de classer les modifications du comportement de la souris IDPN suivant des caractéristiques très précises (Tableau II).

CONCLUSIONS

1. La souris tournante IDPN est un des meilleurs "screening tests" pour l'étude psycho-pharmacologique systématique d'une série chimique. Il est facile à fabriquer et à utiliser.

2. Les modifications du comportement de la souris IDPN sous l'influence des drogues psychotropes sont caractéristiques, et permettent de les classer en :

- Neuroleptiques;
- Sédatifs tranquillisants;
- Hypnotiques;
- Excitants du système nerveux autonome.

RÉSUMÉ

En 1952 l'un des auteurs a trouvé que trois injections intra-péritonéales de 1 g/kg d'imino- $\beta\beta'$ -dipropionitrile (IDPN) provoquent chez la souris blanche une hyperkinésie avec course circulaire qui persiste indéfiniment sans autre administration de produit (Souris IDPN). La souris IDPN est un "screening test" très pratique pour l'étude psychopharmacologique systématique d'une série chimique. En effet les drogues psychotropes modifient le comportement de la souris IDPN de façon très caractéristique.

D'après ces caractéristiques il est possible de classer les drogues psychotropes en "Neuroleptiques" - "Sédatifs tranquillisants" - "Hypnotiques" et "Excitants du système nerveux autonome".

19 drogues psychotropes sont étudiées et comparées au moyen de la souris IDPN.

SUMMARY

In 1952 one of the authors discovered that 3 intra-peritoneal injections of 1 g/kg of imino- $\beta\beta$ -dipropionitrile (IDPN) cause hyperkinesia and a circular course in white mice; this condition persists indefinitely without further administration of the substance, and the animal so obtained is termed an IDPN mouse. The IDPN mouse is a very practical "screening test" in the systematic psychopharmacological study of chemical series. Psychotropic drugs do indeed modify the behaviour of IDPN mice in a characteristic manner.

From these characteristics it is possible to classify psychotropic drugs into "Neuroleptics", "Tranquillizers", "Hypnotics" and "Stimulators of the autonomic nervous system".

Nineteen psychotropic drugs have been studied and compared by means of IDPN mice.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ S. R. BUC, J. H. FORD ET E. C. WISE, *J. Am. Chem. Soc.*, 67 (1945) 92.
- ² J. DELAY ET P. DENIKER, *Congr. Med. Alién. et Neurol. Luxembourg*, 21-27 Juillet, 1952, p. 13.
- ³ J. DELAY, P. DENIKER, Y. TARDIEU ET T. LEMPERIERE, *Presse méd.*, 63 (1955) 633.
- ⁴ J. DELAY, P. PICHOT, J. THUILLIER ET J. MARQUISET, *Compt. rend. soc. biol.*, 146 (1952) 533.
- ⁵ J. DELAY ET J. THUILLIER, *Semaine hôp.*, 32 (1956) (62) 3187.
- ⁶ A. GOLDIN ET H. A. NOE, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 94 (1948) 249.
- ⁷ H. GRUNBERG, *The Genetics of the Mouse*, Nijhof, Amsterdam, 1952.
- ⁸ H. A. HARTMANN ET H. F. STICH, *Science*, 125 (1957) 445.
- ⁹ K. J. HOFFMAN, ET R. S. JACOBI, *U.S. Patent* 1,992,615, in *C.A.*, 29 (1935) 2548.
- ¹⁰ R. L. HYDEN ET Y. P. HARTELIUS, *Acta Neurol. et Psychiat. Scand.*, Suppl. (1948) 153.
- ¹¹ T. H. MORGAN, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 21 (1911) 87.
- ¹² *Org. Syntheses*, 27 (1947) 3.
- ¹³ C. C. PFEIFFER, *Conférence à la Sorbonne, Paris, Juillet 1956*; et communication personnelle.
- ¹⁴ E. ROTHLIN, A. CERLETTI, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 10 (1952) 319.
- ¹⁵ W. A. SEXTON, *Chemical Constitution and Biological Activity*, Spon, London, 1949.
- ¹⁶ J. THUILLIER ET A. BURGER, *Compt. rend. soc. biol.*, 146 (1952) 1025.
- ¹⁷ J. THUILLIER ET A. BURGER, *Experientia*, 10 (1954) 223.
- ¹⁸ J. THUILLIER, A. BURGER ET P. MOUILLE, *Compt. rend. soc. biol.*, 147 (1953) 1052.