

Pharmacodynamie.

Etude comparée des effets centraux des psychodysléptiques chez le Lapin et le Chat.

par M. ROCHE.

Les effets centraux de la mescaline se ramènent, chez le Chat, au développement d'un rythme EEG en fuseaux lors de l'éveil comportemental et d'ondes EEG isolées et macrovoltées parallèlement à la disparition du sommeil lent pendant 7 h (1). Les effets organo-végétatifs sont accusés, douloureux et à prédominance gastro-intestinale.

Parmi les dérivés du LSD₂₅, l'UML 491 (anti-5 HT non hallucinogène) et le BOL 148 (hallucinogène non anti-5 HT) présentent, en raison de leur complémentarité, un intérêt particulier quant à l'origine des effets centraux des psychodysléptiques. C'est pourquoi nous avons comparé, chez le Lapin et le Chat, les effets polygraphiques de la mescaline, du LSD₂₅ et de ses dérivés puis de l'atropine. Les enregistrements ont été effectués sur des lapins « atropine-estérase négatif » et des chats porteurs d'électrodes chroniques. L'activité nyctémérale a été appréciée par la dérivation simultanée de l'EEG, du tonus musculaire, des rythmes cardiaque et respiratoire et des activités olfactive et oculaire. Les résultats obtenus peuvent se résumer de la manière suivante :

1. EFFETS DE LA MESCALINE CHEZ LE LAPIN. — L'administration de mescaline (20 mg/kg i.v.) entraîne une désynchronisation corticale générale suivie de la réapparition progressive d'ondes lentes (2-4 c/s) isolées puis groupées en bouffées. Le sommeil lent ne réapparaît que 3 heures plus tard.

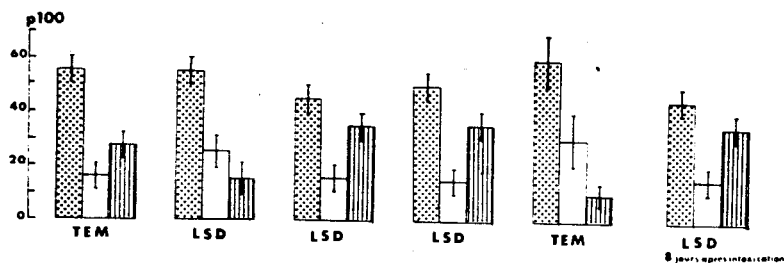
Les signes de l'intoxication mescalinique s'observent à une posologie supérieure à 50 mg/kg i.v. : aplatissement de l'EEG et trains d'ondes réguliers semblables aux ondes épileptiformes obtenues par irritation locale du cortex ou par une faible dose de pentétilazol. La symptomatologie comportementale observée chez le Lapin est de moindre intensité que chez le Chat. Une période initiale d'hypervigilance est suivie d'un comportement inquiet. Les troubles neurovégétatifs sont caractérisés par de l'hypertonie musculaire, de la mydriase, une exacerbation du comportement oral et de la salivation. L'œdème du museau implique une incidence mescalinique sur le système histaminergique. Les troubles gastro-intestinaux sont discrets et non douloureux.

2. EFFETS DU LSD₂₅. — Chez le Lapin, les symptômes EEG du LSD₂₅ (25 µg/kg i.v.) se ramènent à une désynchronisation corticale. La réapparition progressive d'une activité de repos, sous la forme de bouf-

(1) Y. Ruckebusch, M. Roche et M. L. Grivel, *C. R. Soc. Biol.*, 1965, t. 159, p. 418.

fées d'ondes rapides (9-10 c/s) mais de voltage élevé (100 à 150 μ V), précède celle du sommeil lent. Sur le plan comportemental, une attitude figée est accompagnée d'hypertonie musculaire et de tachycardie modérée. Administré pendant 3 jours consécutifs, le LSD_{25} modifie l'alternance veille-sommeil (fig. 1) dans le sens d'une réduction (40 p. 100) du pourcentage de sommeil lent (S.L.) au profit du repos psychosensoriel lors du premier nyctémère. A l'inverse, le pourcentage de sommeil lent augmente (50 p. 100) les deux jours suivants. Après arrêt de l'administration de LSD_{25} , la durée des rythmes d'éveil et de repos augmente au dépend du S.L. (pourcentage inférieur de 50 p. 100 par

LAPIN



CHAT

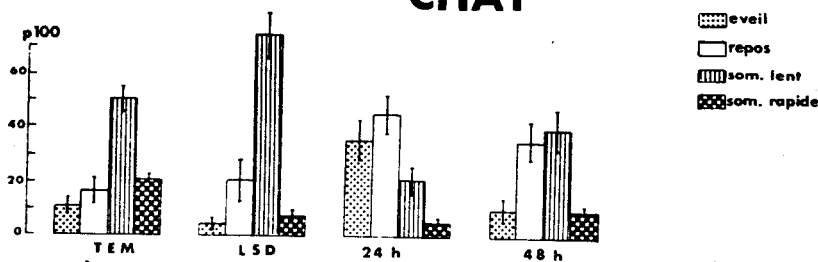


Fig. 1. — Variations de l'électrogenèse corticale exprimées en p. 100 par 24 h chez le Lapin et le Chat après administration intrapéritonéale de LSD_{25} .

Chez le Lapin une augmentation du pourcentage d'éveil, lors du premier nyctémère, et du sommeil lent, durant les deux nyctémères suivants, résultent de l'injection pendant trois jours consécutifs de LSD_{25} (25 μ g/kg). Le phénomène s'inverse dès l'arrêt de l'administration de LSD_{25} . Huit jours plus tard une injection unique de LSD_{25} est d'emblée suivie d'une augmentation du pourcentage de sommeil lent.

Chez le Chat une injection unique (5 μ g/kg/i.p.) de LSD_{25} réduit les phases de sommeil paradoxal et d'éveil au profit du sommeil lent ; le phénomène s'inverse durant le nyctémère suivant. Un niveau de vigilance normal réapparaît au bout de 72 heures.

rapport au témoin). Huit jours plus tard, une nouvelle administration de LSD_{25} provoque d'emblée une activité à ondes lentes prépondérante.

La figure 2 présente les principales manifestations EEG d'une forte dose de LSD_{25} (100 μ g/kg i.v.) : aplatissement de l'EEG, puis, en

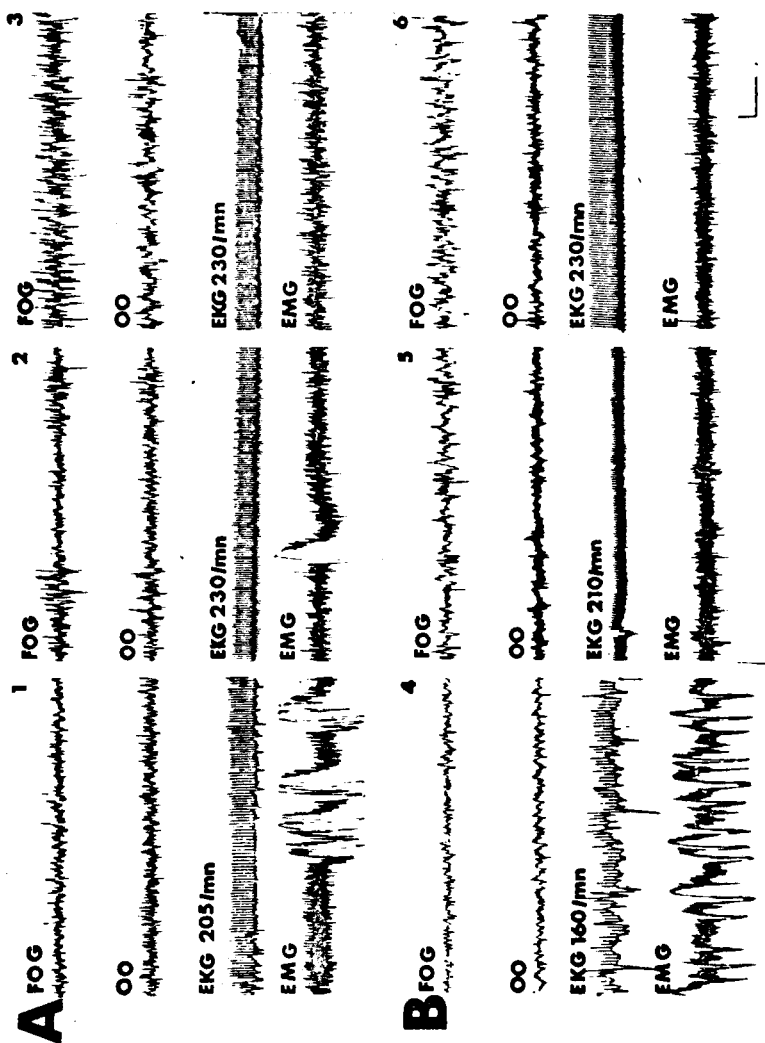


Fig. 2. — Effets du LSD_{25} (100 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) sur l'activité EEG du Lapin.

En A, activité témoin d'éveil (1), de repos psychosensoriel (2) et de sommeil lent (3).

En B, action du LSD_{25} . Noter l'aplatissement EEG (4) puis le développement d'ondes macrovoltées isolées et de bouffées d'ondes rapides microvoltées (5) suivi d'une activité proche du sommeil lent.

(FOG, frontal occipital gauche : OO, occipital droit-occipital gauche ; EKG, électrocardiogramme ; EMG, électromyogramme). Calibrage : 50 μV et 6 s.

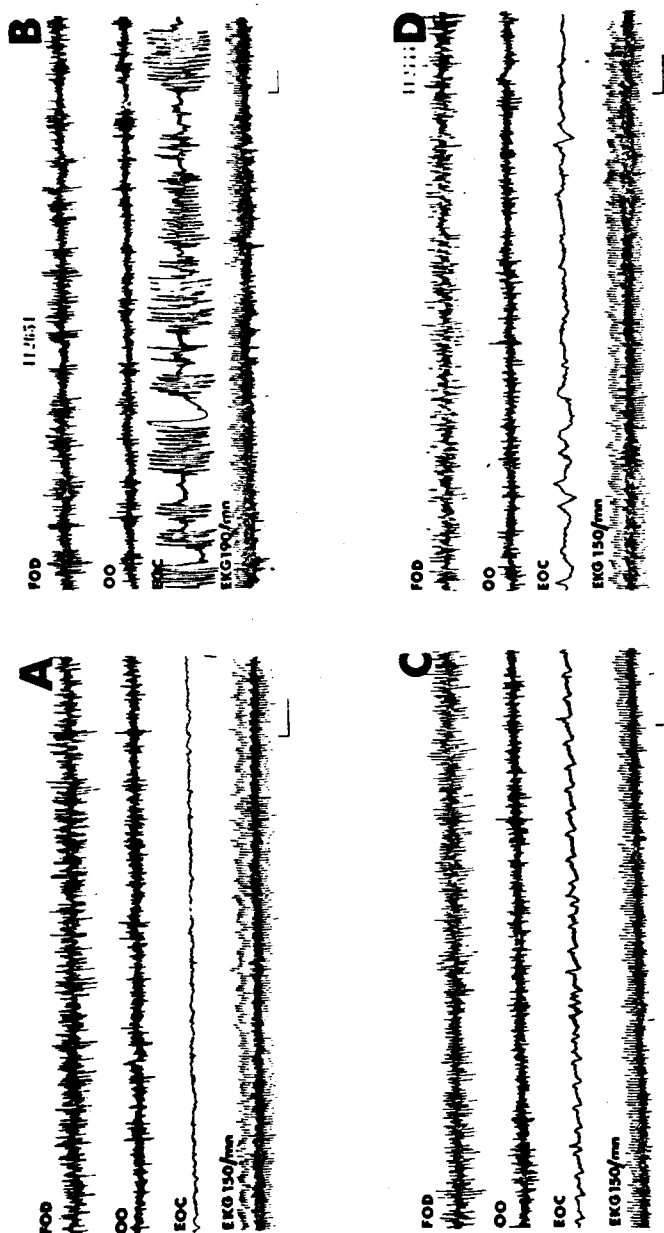


Fig. 3. — Action du LSD_{50} ($5 \mu\text{g/kg i.p.}$) sur l'activité électrique corticale du Chat.

Elle se caractérise par un rythme cortical en fuseaux parallèlement à une activité oculaire intense (B). Le rythme à ondes lentes (C) diffère de l'activité témoin (A) et est accompagné de mouvements oculaires réguliers mais de faible amplitude. 48 heures plus tard, le pattern du sommeil lent n'est toujours pas normal (D) (EOG, électro-oculogramme) calibrage : $50 \mu\text{V}$ et 6 s .

dérivation sensori-motrice, apparition progressive d'ondes pointues, isolées (1 à 2 c/s), macrovoltées et de bouffées périodiques d'ondes microvoltées et rapides (20-30 c/s). L'EEG ne redevient normal que 72 h plus tard. Figé dans une attitude d'alerte, la pupille en mydriase et les oreilles dressées, l'animal semble prêt à prendre la fuite. Bradycardie, respiration bruyante et hochements de la tête représentent, à court terme, les principaux symptômes neuro-végétatifs.

Administré chez le Chat, le LSD₂₅ (5 µg/kg i.v.) augmente la durée du sommeil lent (30 p. 100) et réduit celle des phases de sommeil paradoxal (60 p. 100) ; le retour à un rythme nyctéméral normal est lent (fig. 1). Par rapport au S. L. témoin, les ondes lentes enregistrées après LSD₂₅ sont plus amples et plus rapides, pointues et régulières (fig. 3). Sur le plan comportemental l'animal est assis, les oreilles dressées, le regard fixe, la paupière largement ouverte et la pupille en mydriase. Tout stimulus entraîne un comportement d'alerte accompagné ou non d'une réaction d'arrêt EEG. Peu à peu l'animal se déplace, fixe un objet imaginaire et le frappe de ses pattes antérieures. Après LSD₂₅ les mouvements oculaires sont, lors de l'éveil et du rythme EEG en fuseaux, groupés en bouffées semblables à l'activité onirique (fig. 3). Les altérations de l'EEG et de l'électro-oculogramme persistent pendant de nombreux nyctémères.

Après 200 µg/kg/i.p. de LSD₂₅, l'animal est prostré : le tonus musculaire est diminué, la mydriase maximum, la respiration difficile et l'accélération cardiaque importante (40 p. 100). L'électroencéphalogramme est envahi d'ondes isolées, régulières et pointues ; les réactions d'éveil EEG sont rares.

3. EFFETS DU BOL 148 ET DE L'UML CHEZ LE LAPIN. — Administré par voie intrapéritonéale, le BOL 148 (0,5 à 3 mg/kg) induit, comme la mescaline ou le LSD₂₅, une alternance régulière de fuseaux d'ondes macrovoltées pendant plusieurs heures. Sur le plan comportemental, chaque animal présente un syndrome de peur parallèlement à une mydriase modérée. L'UML 491 (1-3 mg/kg/i.p.), ne modifie ni le niveau de vigilance ni l'activité EEG.

4. EFFETS DE L'ATROPINE. — Chez le Lapin atropinestérase-négatif les manifestations EEG de l'atropine se caractérisent par une synchronisation corticale et une inhibition des réactions EEG d'éveil jusqu'à 30 mg/kg/i.v. A 70 mg/kg le cortex présente pendant 7 à 10 heures des polypointes et quelques crises épileptiques toniques. Chez le Chat, l'atropine (30 mg/kg/s.c.) induit un mélange d'ondes macrovoltées de 2 et 9 c/s. A un tel tracé EEG de sommeil correspond successivement un comportement d'alerte puis hallucinatoire. Oreilles dressées, respiration accélérée et regard fixe, l'animal présente une attitude figée. Puis pendant près de 2 heures il explore sa cage : la mydriase est maximum, la queue est en perpétuel mouvement, les mâchoires s'ouvrent et se ferment périodiquement. La phase hallucinatoire se marque par un comportement de chasse et de prise de nourriture : l'animal se tapit, guette puis bondit sur une proie imaginaire. Lèchement des babines et mouvements de mastication terminent la séquence comportementale. La stimulation lumineuse intermittente induit des myoclonies auxquelles correspondent, au niveau EEG, des polypointes généralisées.

Discussion et Conclusion. — Les effets EEG des hallucinogènes indoliques se ramènent à l'induction de fuseaux d'ondes lentes auxquels correspondent les déviations comportementales maximum. Le BOL 148 (dérivé hallucinogène et non anti-5 HT du LSD₂₅) induit une activité EEG en fuseaux tandis que l'UML 491 (dérivé anti-5 HT mais non hallucinogène du LSD₂₅) ne modifie ni le niveau de vigilance ni l'activité EEG du Lapin. Il en ressort que le rythme en fuseaux est lié non pas à l'action anti-5 HT des psychodysléptiques mais au phénomène hallucinatoire. Une telle symptomatologie EEG peut s'expliquer par une déconnection du cortex vis-à-vis des centres sous-corticaux au niveau de la commande tonique de l'éveil. Supprimé pendant un laps de temps variable, le sommeil lent réapparaît de façon explosive, l'inhibition des mécanismes responsables étant subitement levée. La cause de la disparition du sommeil paradoxal doit être recherchée au niveau des structures pontiques sérotonergiques responsables de sa genèse.

La sensibilité du Chat à la mescaline est supérieure à celle du Lapin. La présence chez ce dernier d'une quantité importante de diamine oxydase peut en être la raison. La source des hallucinations visuelles du LSD₂₅ serait rétinienne et non centrale : il induit chez le Chat une activité électrorétinographique spontanée qui s'accompagne de réponses corticales (2). L'existence sur nos enregistrements de pointes isolées après LSD₂₅ et mescaline au cours du comportement hallucinatoire va dans ce sens. Quant à la présence d'effets synchronisants chez les substances à la fois anticholinergiques et hallucinogènes, elle permet d'envisager le rôle respectif des systèmes adrénergiques et cholinergiques dans le mécanisme d'action des psychodysléptiques majeurs puisque le LSD₂₅ inhibe à la fois la monoamine oxydase et les cholinestérases (3).

(Laboratoire de Physiologie et Pharmacodynamie, I.N.S.A.,
20, Avenue Albert Einstein, 69 - Villeurbanne).

(2) B. J. Key, *Brit. Med. Bull.*, 1965, t. 21, p. 30.

(3) K. Nandy, T. R. Shanthaveerappa et G. H. Bourne, *Acta Histochem.*, 1964, t. 17, p. 259.