

semblent pas susceptibles d'expliquer les grandes divergences de pourcentage tout au moins pour les doses inférieures au milligramme.

Résumé. — Le pouvoir carcinogène du méthylcholanthrène administré à des doses diverses est étudié sur 3 souches de souris : Swiss, XLII et C3He. On ne note aucune différence significative dans la sensibilité entre les souches XLII et C3He. Par contre, pour les doses de 1 milligramme et au-dessous d'un milligramme, cette différence est très significative entre les souris de souche Swiss et les souris des 2 autres souches. Pour expliquer ces variations observées, deux facteurs sont à incriminer : la souche d'une part et la concentration de l'autre.

(Laboratoire de Médecine expérimentale,
Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer, Villejuif, Seine,
Directeur : P. Garbar).

Potentialisation par certains esters analogues de la centrophénoxine de l'hyperthermie induite chez le Lapin par le lysergamide.

par J. THUILLIER, H. NAKAJIMA, J. L. GRANDJEAN et M. KURIHARA.

Le diéthylamide de l'acide lysergique (lysergamide ou LSD 25) provoque chez le Lapin une hyperthermie de type central (1, 2) à laquelle on reconnaît une origine diencephalique (3, 4).

Dans le cadre de l'étude psychopharmacologique d'esters basiques analogues de la centrophénoxine (5) (ester diméthylaminoéthylque de l'acide parachlorophénoxyacétique) nous avons trouvé que ces substances modifient de façon significative l'hyperthermie induite par le lysergamide.

Matériel et Méthode. — On a utilisé des lapins mâles d'un poids moyen de 2 kg, soumis à des conditions de contention et d'alimentation identiques. L'animal placé dans une cage spéciale est maintenu dans une ambiance à 24° constante. La température rectale (mesurée par sonde électrique) une fois stabilisée, on administre aux animaux,

(1) A. Cerletti, *Neuropharmacology*, 1955, t. 2, p. 9.

(2) E. Rothlin, A. Cerletti, H. Konzett, W. R. Schalech et M. Taeschler, *Experientia*, 1956, t. 12, p. 154.

(3) A. Horita et J. H. Dille, *Science*, 1954, t. 120, p. 1100.

(4) K. von Neuhold, M. Taeschler et A. Cerletti, *Helv. Physiol., Acta*, 1957, t. 15, p. 1.

(5) J. Thuillier, P. Rumpf et G. Thuillier, *C. R. Soc. Biol.*, 1959, t. 153, p. 1914.

par sonde gastrique, 0,5 g de l'un des produits dont la liste est donnée dans le tableau I.

Les lapins témoins ne reçoivent qu'un volume identique d'eau. La température est prise toutes les 15 minutes. Après 90 minutes on injecte dans la veine marginale d'une oreille 100 µg/kg de lysergamide (mis à notre disposition par les Laboratoires Sandoz). Les températures sont alors notées toutes les 5 minutes pendant deux heures, puis tous les 1/4 d'heure pendant 4 heures.

No.	FORMULE DÉVELOPPÉE
235 CENTROPHENOXINE	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$
268	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) - \text{O} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$
274	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$
275	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$
287	$\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{CH}_2\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$
293	$\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CO} - \text{O} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$

Tableau I. — Produits utilisés
(esters basiques, analogues de la centropbénoxine).

Résultats. — L'administration des esters seuls, sans injection de lysergamide, ne modifie pas la courbe thermique du Lapin, par contre elle potentialise de façon significative l'hyperthermie provoquée par l'injection i.v. de lysergamide (voir tableau II et figure).

Témoins (LSD 25, seul, 100 µg/kg)	500 mg/kg <i>per os</i> d'ester, une heure et demie avant l'injection i. v. de 100 µg/kg de LSD 25					
	265	268	274	275	287	293
108	202	209	302	302	202	207

Tableau II. — Élévation moyenne du clocher thermique qui suit l'injection i. v. de 100 µg/kg de LSD 25.

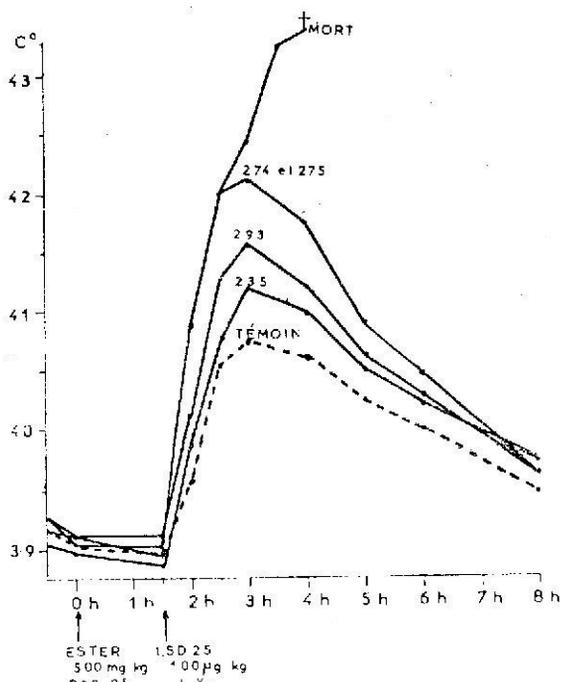
Suivant la dose d'ester utilisée on observe des modifications quantitativement proportionnelles de l'hyperthermie.

Certains esters ont une action particulièrement puissante ; en particulier, les produits 274 et 275 peuvent même, à des doses inoffensives par elles-mêmes (0,5 g/kg *per os*), provoquer avec lysergamide une potentialisation entraînant la mort des animaux en hyperthermie (44°C).

résultats habituellement obtenus avec des doses 6 fois plus fortes de lysergamide, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (6).

Discussion. — Une modification des effets hyperthermisants du lysergamide par des substances chimiques avait déjà été rapportée par divers auteurs (7, 8, 9). Dans cette étude nous avons montré que des dérivés d'auxines synthétiques pouvaient agir dans le sens d'une exaltation ; mais plusieurs faits méritent d'être soulignés.

Il semble qu'une très légère modification de structure chimique puisse notablement changer l'activité des produits testés. Ainsi, entre



Comparaison de la courbe thermique obtenue avec le LSD 25 seul et les courbes thermiques avec le LSD 25 associé aux esters.

les produits très actifs n^{os} 274, 275 et 268 et les produits peu actifs n^{os} 287 et 235 (centrophénoxine) il existe peu de différence structurale.

La signification de l'hyperthermie par le lysergamide encore très mystérieuse dans ses causes a été rapprochée de celle provoquée par l'association iproniazide-résérpine ou par le 5-hydroxytryptophane

(6) J. Thuillier et H. Nakajima, *Neuro-Psycho-Pharmacology* (Rothlin), 1961, t. 2, p. 62.

(7) A. Horita et J. H. Gogerty, *J. Pharmacol.*, 1958, t. 122, p. 195.

(8) C. von Euler, *Pharmacol. Reviews*, 1961, t. 13, p. 361.

(9) J. T. Eider et M. K. Shellenberger, *Pharmacologist*, 1961, t. 3, p. 59.

(8, 9) ; les amines biogènes localisées dans le diencéphale jouant un rôle dans ce cas, il resterait à démontrer que les esters étudiés ci-dessus interviennent dans le métabolisme ou la mobilisation de ces amines pour exalter l'hyperthermie par lysergamide. De toutes façons il paraît nécessaire de vérifier l'action de ces mêmes esters sur les hyperthermies induites par d'autres substances psychodysléptiques (psilocybine, psilocine, mescaline) ou par des substances pyrétogènes différentes.

Conclusion. — Certains esters de l'acide *p.* chlorophénoxyacétique analogues structuraux de la centrophénoxine (ANP 235), potentialisent l'hyperthermie induite par le lysergamide (LSD 25).

Cette potentialisation est parfois si marquée pour certains des dérivés étudiés qu'une dose d'ester, inoffensive par elle-même, peut entraîner l'exaltation des propriétés du lysergamide au point de réaliser des hyperpyrexies habituellement provoquées par des doses 4 à 6 fois plus fortes du dérivé lysergique.

*(Unité de Recherches de Psycho-Pharmacologie de l'I.N.H.,
Clinique des Maladies Mentales, Hôpital Sainte-Anne, Paris).*

Erratum.

T. 155, 1961, n° 6, Société de Biologie de Marseille, Séance du 16 juin 1961, Note de Jean Etzensperger, p. 1336.

p. 1336, ligne 12, *lire* : « la durée de l'état actif », *au lieu de* : « la durée de l'éluat actif ».

p. 1340, ligne 14, *lire* : « la substitution de chlorhydrate de choline à 30 % du chlorure de sodium », *au lieu de* : « la substitution de chlorhydrate de choline à 30 % au chlorure de sodium ».
