

Institut Pasteur, Laboratoire de Pharmacologie, Service de Chimie
thérapeutique, Paris XV

Recherche d'équivalents expérimentaux au pouvoir hallucinogène

Action des hallucinogènes sur la température rectale du lapin
et sur les effets de la morphine chez la souris

Par J. JACOB, C. LAFILLE, G. LOISEAU, P. ECHINARD-GARIN
et C. BARTHELEMY

On sait que le lysergamide (13, 14, 24), plusieurs de ses analogues (6), la psilocybine et la psilocine (5, 28) et la mescaline (3, 22) sont hyperthermisants chez le lapin et que le lysergamide et la psilocybine antagonisent certains effets (5, 11, 27) — mais non pas tous (8) — de la morphine chez la souris, ou chez le rat.

Nous avons cherché à savoir si ces propriétés sont aussi présentées par d'autres substances hallucinogènes et s'il existe, entre elles et le pouvoir hallucinogène, des relations qui permettraient de les considérer comme des équivalents expérimentaux.

Méthodes

La liste des composés étudiés est présentée dans le tableau.

Chez le lapin, on a administré par voie intraveineuse à des groupes d'au moins 5 animaux, des doses croissant en progression géométrique de raison 3, et mesuré la température rectale 30 minutes, 1, 2 et 3 heures après l'injection.

Chez la souris, deux effets antimorphiniques ont été recherchés, l'un et l'autre avec la méthode de la plaque chauffante, telle qu'elle a été modifiée dans ce laboratoire (17, 18, 19).

a) L'action antianalgésique : réduction de l'allongement du temps de léchement provoqué par 10 mg/kg s. c. de chlorhydrate de morphine.

b) L'antagonisme vis-à-vis de l'effet inhibiteur qu'exerce 1 mg/kg de morphine sur l'élaboration d'une réaction de fuite.

Reçu : le 5 décembre 1962.

Dans les deux cas, les produits étudiés ont été administrés par voie sous-cutanée, 30 minutes avant la morphine et 60 minutes avant la détermination, à des doses croissant en progression géométrique de raison 3, à des groupes d'au moins 10 souris.

Activités hyperthermisantes et antimorphines de divers agents hallucinogènes

	Hyperthermie DA 50 (mg/Kg i.v.)	Antagonismes vis-à-vis de la morphine	
		Analgésie DMA (mg/Kg s.c.)	Inhibition DMA (mg/Kg s.c.)
LSD	0,001	0,03	2
Bromlysergamide	0,03	(0,3)	syn.
Psilocybine	0,2	0,5	0,5
Diméthyltryptamine	0,3	1	3
Diéthyltryptamine	0,3	1	(3)
Amphétamine	2	syn.	syn.
JB 318	3	(5)	1
JB 336	5	(5 ?)	1
Dinitrophénol	5	(?)	syn.
Mescaline	7	10	30
α -éthyltryptamine	10	syn.	(10)
phencyclidine	10	—	syn.
Pentétrazol	10	—	—
Nalorphine	—	1	10

- DA 50 : Dose provoquant des hyperthermies significatives ($P \leq 0,05$) chez la moitié des animaux.
- DMA : Dose minimale antagonisant l'effet considéré de la morphine de façon significative ($P \leq 0,05$).
- Entre parenthèses : Doses minimales ayant un effet net mais non significatif.
- : Inactivité dans la gamme posologique étudiée.
- Syn. : Synergie.

Résultats

Les activités des corps étudiés sont présentées dans le tableau.

A l'exception de la Nalorphine hypothermisante, ils ont tous provoqué des augmentations de température chez le lapin ; d'une façon générale, leurs effets ont progressé avec l'accroissement de la dose sauf, cependant, dans les cas du bromlysergamide et de la phencyclidine où des hypothermies apparaissaient plus ou moins précocement : l'hyperthermie par l' α -éthyltryptamine était irrégulière et son délai d'apparition était plus long que pour les autres substances.

La majorité a également été antianalgésique : il n'y a pas de relation générale entre cette propriété et la précédente puisque d'une part la nalorphine, comme on le savait, est efficace, et que d'autre part, l'amphétamine, l' α -éthyltryptamine, la phencyclidine et le pentétrozol ne le sont pas, l'activité du dinitrophénol étant en outre problématique. Cependant, pour les corps actifs dans les deux tests: LSD, BOL, psilocybine, diméthyl et diéthyltryptamine, diphénylglycolates de pipéridyle et mescaline, il existe une corrélation satisfaisante entre les deux activités (Fig. 1).

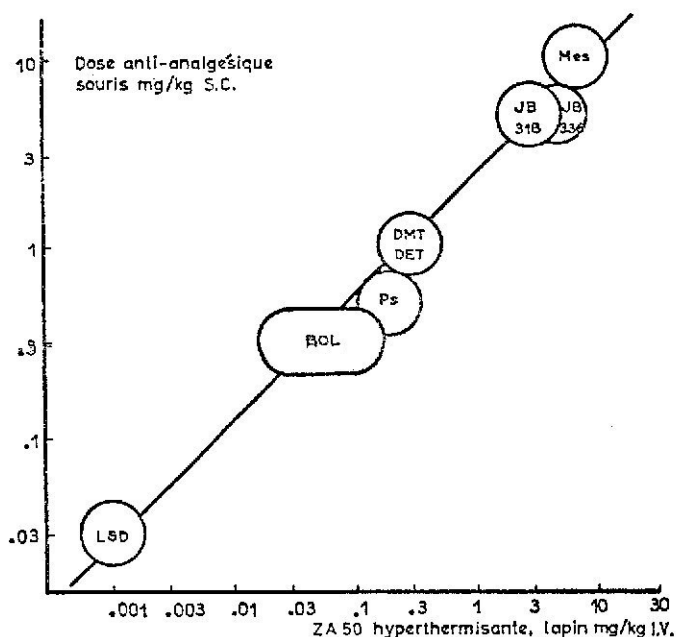


Fig. 1. Corrélation entre les activités hyperthermisantes et antianalgésiques. En ordonnées : Doses antianalgésiques liminaires chez la souris (mg/kg ; s.c.). En abscisses : Zones d'activité hyperthermisante 50 % chez le lapin (mg/kg ; i.v.). Les résultats obtenus permettent d'estimer approximativement le facteur d'erreur à $\sqrt{3}$, c'est à dire la racine de la raison de la progression posologique, sauf dans le cas du BOL où la progression de l'effet hyperthermisant était plus lente.

Sauf pour la nalorphine, les effets antianalgésiques progressent d'abord puis rétrocedent et parfois s'inversent avec l'accroissement des doses ; en outre, des effets de sens inverse peuvent même apparaître pour des doses inférieures aux doses antianalgésiques (diphénylglycolates de pipéridyle) ou dans toute la gamme posologique étudiée (amphétamine, α -éthyltryptamine).

Enfin, les produits antianalgésiques (sauf le Bromlysergamide) et, en outre l' α -éthyltryptamine ont antagonisé l'effet de la morphine sur l'élaboration d'un réflexe de fuite ; il n'y a cependant pas de corrélation étroite entre les deux types d'activité antimorphine. Ici aussi, on observe des inversions d'effets avec l'accroissement des doses et des phénomènes complexes de synergie à faible dose (bromlysergamide, diéthyltryptamine, α -éthyltryptamine) ou dans des gammes étendues (phencyclidine).

Discussion

Le nombre et la diversité des substances étudiées sont insuffisants pour permettre des conclusions, autres que provisoires.

Les faits observés apportent néanmoins des éléments nouveaux aux trois hypothèses : catécholergique, tryptaminique et cholinolytique qui ont été invoquées pour la genèse de certains troubles mentaux.

Pour le *lysergamide*, le *bromlysergamide*, la *psilocybine*, les *diméthyl* et *diéthyltryptamines* et la *mescaline*, il existe une corrélation non seulement entre les activités hyperthermisantes et anti-analgésiques, mais aussi (fig. 2) entre ces dernières et les pouvoirs hallucinogènes chez l'homme, empruntés aux travaux suivants : LSD (12, 15, 21, 23, 26), Psilocybine (4, 9, 15), mescaline (10, 12, 26, 29), DMT et DET (25, 26), JB 318 et JB 336 (2, 21), BOL 148 (16). L'hyperthermie provoquée par le LSD a été considérée comme un élément d'un syndrome d'excitation sympathique centrale (Rothlin et coll., 24) ; la même hypothèse peut être émise pour les autres corps de ce groupe et pour leurs effets antianalgésiques. Leur action hallucinogène, qui s'accompagne souvent de manifestations sympathiques (Isbell et coll., 15, 29) pourrait résulter de la stimulation (ou de l'inhibition) de récepteurs apparentés à ceux qui sont impliqués dans les effets chez le lapin et chez la souris. On sait que Curtis et Davis (7), ont récemment tenté de définir les récepteurs centraux à de telles substances sans s'engager à indiquer le transmetteur correspondant.

La *nalorphine*, hypothermisante, possède une activité anti-analgésique qui est en corrélation avec son pouvoir hallucinogène (fig. 2) ; ceci évoque, une fois de plus, l'hypothèse d'une affinité des dérivés de la tryptamine et de la morphine pour des récepteurs communs.

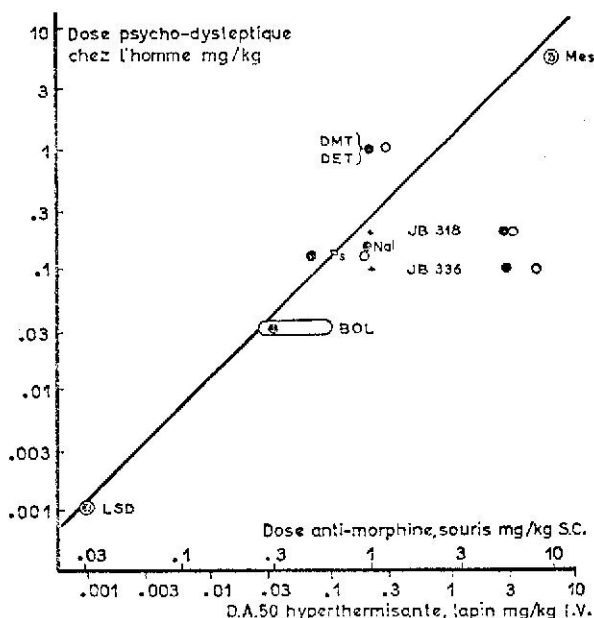


Fig. 2. Corrélation entre les effets chez l'animal et l'activité hallucinogène chez l'homme. En ordonnées : Doses psychodysleptiques chez l'homme (mg/kg) (valeurs selon la littérature). En abscisses : Echelle supérieure : Doses antimorphines liminaires chez la souris (mg/kg ; s.c.) ; $\odot$ doses antianalgésiques ; + doses antagonisant un effet inhibiteur. Echelle inférieure et $\circ$: Doses hyperthermisantes 50 % chez le lapin (mg/kg ; i.v.).

Afin de ne pas encombrer la figure, les limites d'erreur n'ont pas été représentées.

Pour des *diphénylglycolates de pipéridyle*, la corrélation entre activités hyperthermisantes et (ou) antianalgésiques d'une part, hallucinogènes d'autre part est moins satisfaisante ; l'autre modalité d'antagonisme vis-à-vis de la morphine semble mieux correspondre au pouvoir psychodysleptique (fig. 2). Cet effet pourrait correspondre à une activité cholinolytique car il est présenté également par la scopolamine (Jacob et Loiseau, 19). On sait qu'un tel mécanisme a été suggéré, par Abood (1), pour interpréter leur action chez l'homme.

Cependant, les *diphénylglycolates* sont aussi hyperthermisants. Il n'est donc pas exclu le syndrome qu'ils provoquent chez l'homme ait une double origine. Cette hypothèse concorde, avec des observations de Lettner (20) selon lesquelles les troubles psychiques provoqués par le Diltran (ND) sont semblables à ceux qui suivent l'administration de scopolamine chez des sujets traités préalablement par le LSD.

Inversement, l'existence de cette action antimorphine particulière pour d'autres hallucinogènes pourrait indiquer que, pour des posologies variables dans chaque cas, des troubles d'origine cholinolytique centrale seraient aussi susceptibles d'intervenir dans le syndrome clinique.

D'un point de vue pratique, on peut conclure provisoirement comme suit :

a) Si l'activité hyperthermisante chez le lapin n'est pas un répondant nécessaire (nalorphine) ni même vraisemblablement suffisant (pentétilazol) d'un pouvoir hallucinogène chez l'homme, elle paraît bien en représenter un équivalent satisfaisant pour de nombreux composés. La simplicité de ce test et la progression, en général régulière, des effets en fonction de la dose en font un test de sélection commode.

b) L'activité antianalgésique chez la souris est souvent en relation avec l'activité hyperthermisante chez le lapin. Pour les agents étudiés, ce test paraît plus sélectif que le précédent mais il ne permet pas de détecter une potentialité hallucinogène pour les corps possédant d'autres propriétés psychotropes prépondérantes (amphétamine — Phencyclidine); la progression des effets avec les doses est souvent complexe.

c) La seconde modalité d'antagonisme vis-à-vis de la morphine pourrait être en relation avec les troubles provoqués par les diphenylglycolates de pipéridyle et les cholinolytiques centraux.

Résumé

Pour le lysergamide, le bromlysergamide, la psilocybine, les diméthyl et diéthyltryptamines et la mescaline, il existe une corrélation satisfaisante entre les activités hyperthermisantes chez le lapin, antianalgésiques chez la souris et hallucinogènes chez l'homme. Deux diphenylglycolates de pipéridyle sont aussi hyperthermisants et antianalgésiques mais leur pouvoir hallucinogène semble correspondre avec une autre modalité d'antagonisme vis-à-vis de la morphine chez la souris. D'autres hallucinogènes possèdent seulement des activités expérimentales partielles : hyperthermisante pour l'amphétamine et la phencyclidine ou bien antianalgésique (nalorphine).

Les faits sont discutés.

Zusammenfassung

Für LSD, Brom-LSD, Psilocybin, Dimethyltryptamin, Diethyltryptamin und Mescaline besteht eine auffällige Korrelation zwischen der temperatursteigernden Wirkung am Kaninchen, der antianalgetischen Wirkung an der Maus und der halluzinogenen Wirkung am Menschen. Zwei Diphenylglucolate von

Piperidyl besitzen ebenfalls temperatursteigernde und antianalgetische Wirkungen, aber ihre halluzinogenen Eigenschaften scheinen auf einem andersgearteten Antagonismus gegenüber Morphin bei Mäusen zu beruhen. Andere halluzinogene Substanzen bewirken nur eine Hyperthermie, wie Amphetamin, α -Äthyltryptamin und Phenacyclidin, oder nur eine antianalgetische Wirkung, wie Nalorphin.

Die Resultate werden diskutiert.

Summary

In the cases of lysergamide, bromlysergamide, psilocybine, diméthyl and diethyltryptamines and mescaline, a satisfactory correlation exists between temperature increasing (in rabbits), antianalgesic (in mice) and hallucinogenic (in men, according to the literature) potencies. The piperidyl diphenylglycolates were also found to increase the temperature in the rabbit but their hallucinogenic potencies were seemingly in closer relationship with a particular antagonism towards morphine in the mice. For nalorphine—which induces hypothermia in the rabbit—antianalgesic and hallucinogenic activities are in the same relationship as for the above-mentioned substances; amphetamine, and phenacyclidine increased the rectal temperature of the rabbit but did not antagonize morphine.

The results are discussed with regard to a) the catecholergic, tryptamine and cholinolytic hypotheses of mode of action of hallucinogenic drugs; b) the value of the tests as screening and characterizing methods for such agents.

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec l'aide de la Direction des « Recherches et Moyens d'Essais » du Ministère des Armées (Professeur Malavard), et d'une subvention de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Comité « Fonctions et Maladies du Cerveau »).

Bibliographie

1. Abood, L. G.: Some new approaches to studying the mode of action of central nervous system poisons. *J. med. pharm. Chem.* 4: 469 (1961).
2. Abood, L. G.; Ostfeld, A. and Biel, J. H.: Structure-activity relationships of 3-piperidyl benzilates with psychogenic properties. *Arch. int. Pharmacodyn.* 120: 186 (1959).
3. Batchold, H. und Pletscher, A.: Einfluß von Isonikotinsäurehydrazin auf den Verlauf der Körpertemperatur nach Reserpin, Monoaminen und Chlorpromazin. *Experientia* 13: 163 (1957).
4. Boszormenyi, Z.: Psilocybin and diethyltryptamine: two tryptamine hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 2: 226; E. Rothlin edit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1961).

5. *Cerletti, A.*: Etude Pharmacologique de la psilocybine; dans *R. Heim* et *R. G. Wasson*, Les champignons hallucinogènes du Mexique, p. 268 (Edit. Museum Hist. Nat. Paris, 1958).
6. *Cerletti, A.*: Discussion Third Symposium: Comparison of abnormal behavioral states induced by psychotropic drugs in animals and man. *Neuropsychopharmacology 1*: 117; P. B. Bradley, P. Deniker, C. Radouco-Thomas édit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1959).
7. *Curtis, D. R.* and *Davis, R.*: Pharmacological studies upon neurones of the lateral geniculate nucleus of the cat. *Brit. J. Pharmacol.* 18: 217 (1962).
8. *Cook, L.* and *Weidley, E.*: Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 66: 740 (1957).
9. *Delay, J. P.*; *Pichot, P.* et *Lempérière, T.*: La psilocybine. Historique. Pharmacophysiologie. Clinique. *Presse méd.* 67: 1731 (1959).
10. *Denber, H. C. B.*: Drug-induced states resembling naturally occurring psychoses—Psychotropic drugs, p. 26; S. Garattini et V. Ghetti édit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1957).
11. *Dhawan, B. N.* and *Gupta, G. P.*: LSD-25 antagonism of morphine analgesia. *Arch. int. Pharmacodyn.* 123: 132 (1959).
12. *Fischer, R.*: Possible biosynthesis of lysergic acid diethylamide-like compounds from mescaline. *Experientia* 11: 162 (1955).
13. *Horita, A.* and *Dille, J. M.*: Pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *Science* 120: 1100 (1954).
14. *Horita, A.* and *Dille, J. M.*: The pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol.* 113: 29 (1955).
15. *Isbell, H.*: Comparison of the reactions induced by psilocybine and LSD-25 in man. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1: 29 (1959).
16. *Isbell, H.*; *Miner, E. J.* and *Logan, C. R.*: Relationships of psychotomimetic to anti-serotonin potencies of congeners of lysergic acid diethylamide (LSD 25). *Psychopharmacologia (Berl.)* 1: 20 (1959).
17. *Jacob, J.* et *Blozowski, M.*: Actions de divers analgésiques sur le comportement de souris exposées à un stimulus thermoalgésique. 1^o Technique rapide de sélection et de caractérisation. *Arch. int. Pharmacodyn.* 122: 287 (1959).
18. *Jacob, J.* et *Blozowski, M.*: Actions de divers analgésiques sur le comportement de souris exposées à un stimulus thermoalgésique. 2^o Apprentissage nociceptif d'urgence. Actions différentielles de substances psychoactives sur les réactions de lèchement et de bond. *Arch. int. Pharmacodyn.* 133: 296 (1961).
19. *Jacob, J.* et *Loiseau, G.*: En préparation.
20. *Leuner, M.*: Über die Ursachen von Bewußtseinsstörungen bei experimentellen Psychosen. *Med. exp.* 5: 224 (1961).
21. *Ostfeld, A. M.*: Effects of LSD 25 and JB 318 on tests of visual and perceptual functions in man. *Fed. Proc.* 20: 876 (1961).
22. *Pletscher, A.*: Alteration of some biochemical and pharmacological effects of reserpine by iproniazid. *Psychotropic drugs* p. 468; S. Garattini et V. Ghetti édit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1957).
23. *Rothlin, E.*: Pharmacology of lysergic acid diethylamide (LSD) and some of its related compounds. *Psychotropic drugs*, p. 36; S. Garattini et V. Ghetti édit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1957).

24. Rothlin, E.; Cerletti, A.; Konzett, H.; Schalch, R. und Taeschler, M.: Zentrale vegetative LSD-Effekte. *Experientia* 12: 154 (1956).
25. Sai-Halasz, A.: The effect of antiserotonin on the experimental psychosis induced by dimethyltryptamine. *Experientia* 18: 137 (1962).
26. Szara, S.: The comparison of the psychotic effect of tryptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD 25 in self-experiments. *Psychotropic drugs*, p. 460; S. Garattini et V. Ghetti édit. (Elsevier Pub. Co., Amsterdam 1957).
27. Taeschler, M.; Weidmann, H. und Cerletti, A.: Die Wirkung von LSD auf die Reaktionszeiten bei einer bedingten Fluchtreaktion und im Analgesietest. *Helv. physiol. Acta* 18: 43 (1960).
28. Weidmann, H.; Taeschler, M. und Konzett, H.: Zur Pharmacologie von Psilocybin, einem Wirkstoff aus *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia* 14: 378 (1958).
29. Wolbach, A. B.; Miner, E. J. and Isbell, H.: Comparison of Psilocin with Psilocybin, Mescaline and LSD-25. *Psychopharmacologia (Berl.)* 3: 219 (1962).

Adresse des auteurs: Dr J. Jacob, Dr C. Lafille, Dr G. Loiseau, Dr P. Echinard-Garin et Dr C. Barthélémy, Laboratoire de Pharmacologie, Service de Chimie Thérapeutique, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, Paris XV^e (France).
