

**Action de la psilocybine sur le comportement des Souris normales
et des Souris I.D.P.N.**

**Comparaison avec les monoéthylamide (LAE)
et diéthylamide (LSD 25) de l'acide lysergique.**

par J. DELAY, J. THUILLIER, H. NAKAJIMA et M. C. DURANDIN.

La psilocybine, isolée par Hofmann (1'), est le principe actif du champignon *Psilocibe mexicana* dont la détermination et la culture ont été réalisées par Heim (2', 3'), qui en a vérifié les effets sur lui-même ainsi que V. P. et R. G. Wasson (4').

Dans une note préliminaire, l'un de nous, [Delay (5')] a présenté les premiers résultats de l'expérience clinique, sous observations médicales systématiques de cette substance qui appartient au groupe des drogues pour lequel a été proposé le terme de psychodysléptique (6').

Si l'étude de l'effet psychologique de ces drogues ne saurait se passer de l'expérimentation clinique humaine, leur action sur le comportement des animaux permet souvent des observations intéressantes, surtout si l'on compare plusieurs psychodysléptiques entre eux. Dans ce but nous avons étudié les modifications du comportement de la souris normale sous l'influence de la psilocybine et, comme la souris tournante I.D.P.N. présente vis-à-vis des drogues psychotropes des réactions très particulières (6'), nous nous sommes également servis de cet animal au cours des expériences.

Enfin, nous avons comparé les résultats obtenus sur ces deux types d'animaux avec ceux recueillis après administration de deux autres psychodysléptiques majeurs : le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) et son homologue le monoéthylamide (LAE).

Méthode. — Le procédé pour obtenir des souris tournantes a déjà été exposé (7'). Pour la mesure de l'activité psychomotrice nous nous sommes servis d'un montage actographique consistant en une cage mobile dont le plancher est recouvert de bandes d'aluminium permet-

(1') A. Hofmann, R. Heim, A. Brack et H. Kobel, *Experientia*, 1952, t. 14, p. 107.

(2') R. Heim, *C. R. Acad. Sc.*, 1956, t. 242, pp. 965 et 1389 ; 1957, t. 244, p. 695 ; *Rev. Mycol.*, 1957, t. 22, pp. 58, 62, 70, 183 et 300.

(3') R. Heim, *C. R. Acad. Sc.*, 1957, t. 245, p. 1761 ; R. Heim et R. Cailleux, *C. R. Acad. Sc.*, 1957, t. 244, p. 3109 ; R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Hofmann et R. Cailleux, *C. R. Acad. Sc.*, 1958, t. 246, p. 1346.

(4') V. P. Wasson et R. G. Wasson, *Mushrooms Russia and History*, New-York, 1957 ; R. Heim, *C. R. Acad. Sc.*, 1957, t. 245, p. 597.

(5') J. Delay, P. Pichot, T. Lempérière, P. Nicolas-Charles, *C. R. Acad. Sc.*, 1958, t. 247, p. 1235.

(6') J. Delay, *Comparaison des troubles du comportement induits par les substances psychotropes*, 1^{re} Réunion Internationale de Neuro-Psycho-Pharmacologie, Rome, sept. 1958.

(7') J. Delay, P. Pichot, J. Thuillier, J. Marquiset, *C. R. Soc. Biol.*, 1952, t. 146, p. 533.

tant de pratiquer, au niveau des pattes de l'animal, des stimulations électriques nociceptives. Les détails de ce montage ont déjà été également décrits (8^o).

Les injections sont pratiquées chez la Souris par voie intrapéritonéale qui assure une résorption rapide des produits utilisés. L'agitation des animaux est mesurée un quart d'heure avant l'épreuve et l'enregistrement est poursuivi une heure après l'injection de psilocybine.

Résultats. — 1. DOSE FAIBLE : 0,5 mg/kg. a) Souris normales : aucune manifestation apparente. b) Souris I.D.P.N. : le mouvement de course circulaire de la Souris n'est pas modifié quantitativement mais l'animal présente une attitude exploratrice plus attentive et plus sensible aux stimuli.

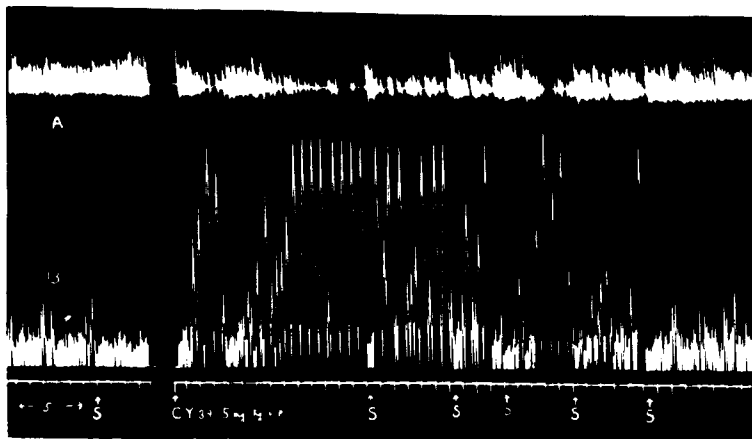


Fig. 1. — Effet de la psilocybine (CY 39), 5 mg/kg.

A : Enregistrement qualitatif des mouvements ; B : Enregistrement quantitatif : disparition partielle des mouvements vers la 8^e minute après une injection, pendant 20 min ; le mouvement circulaire est repris, après chaque stimulation (S), de plus en plus prolongé au fur et à mesure que l'effet de CY disparaît.

2. DOSES MOYENNES : 5 à 10 mg/kg (fig. 1). a) Souris normales : très légère sédation de l'activité motrice sans perte de l'excitabilité. b) Souris I.D.P.N. (fig. 1) : 5 mg/kg représentent la dose minimum à partir de laquelle on peut observer des modifications du comportement nettement appréciables, à la fois qualitativement et quantitativement. Les mouvements de course circulaires sont diminués dans leur fréquence et des arrêts complets de l'agitation se produisent sans que l'animal présente de tremblements. L'excitabilité n'est pas diminuée et la stimulation électrique donne des réponses positives, l'animal

(8^o) J. Thuillier, H. Nakajima, *Psychotropic Drugs*, Elsevier Edt. Amsterdam, p. 136.

reprenant ses mouvements de course circulaire pendant quelques instants. L'action de la psilocybine se maintient durant 15 à 20 minutes environ (voir tracé fig. 1).

3. **DOSES FORTES :** 30 mg/kg à 50 mg/kg. a) Souris normales : un effet sédatif se manifeste sans aucune perte de l'excitabilité. b) Souris I.D.P.N. : la diminution des mouvements de course circulaire est plus importante. L'effet du produit ne persiste pas plus de 20 à 40 minutes.

4. **DOSES TRÈS FORTES :** 100 mg/kg. a) Souris normales : la sédation globale est importante avec une nette diminution de l'excitabilité sans réaction pilomolrice ni tremblements. Les animaux cependant restent vigilants dans une attitude d'alerte. b) Souris I.D.P.N. : l'interruption de la course circulaire est totale, l'animal se maintient en position d'arrêt, dos arrondi avec horripilation très légère et mou-

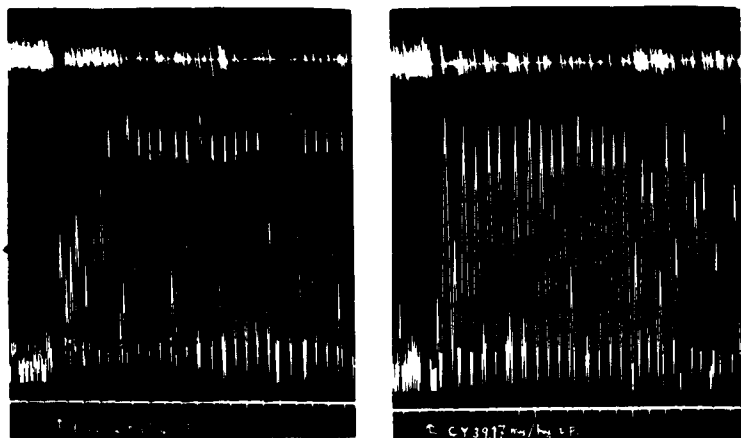


Fig. 2. -- Effets comparés du LSD 25 (2 mg/kg) et de la psilocybine (CY 39) (17 mg/kg).

L'effet sédatif est moins complet avec la psilocybine (CY 39) qu'avec LSD, bien que la dose de CY 39 soit plus forte. L'enregistrement qualitatif indique pour CY 39 une certaine activité permanente et régulière pendant l'effet sédatif du produit.

vements fréquents de la tête. Réaction de fuite lors de l'excitation électrique avec ébauche de mouvements circulaires. Persistance de l'action de la drogue plus de 60 minutes.

Discussion. -- Le tableau permet de comparer les toxicités et les doses minima et maxima actives chez l'animal et chez l'homme du LSD 25, du LAE et de la psilocybine.

On a choisi la souris tournante I.D.P.N. pour cette comparaison parce que son comportement est beaucoup plus sensible à l'action des psychodysléptiques que celui de la souris normale et permet des comparaisons plus valables. On peut constater de cette façon que la psilocybine entraîne des modifications du comportement analogues à

Produits		Action sur la Souris I.D.P.N.				
D.L. g	Dose minima active chez l'Homme µg/kg	0.4 mg/kg I.P.	1 à 3 mg/kg I.P.	5 à 10 mg/kg I.P.	30 à 50 mg/kg I.P.	100 à 150 mg/kg I.P.
60	1 à 1,5 µg/kg	Diminution de la course circulaire : ±	Arrêt de la course circulaire : ++ Excitabilité : ++ Tremblements : ++ Horripilation : ++	Arrêt de la course circulaire : ++ Excitabilité : ++ Tremblements : ++ Horripilation : ++		
172	20 à 30 µg/kg	0	Diminution de la course circulaire : ±	Arrêt de la course circulaire : ++ Excitabilité : ++ Tremblements : ++ Horripilation : ++		
200	100 à 150 µg/kg		0	Diminution de la course circulaire : + Excitabilité : +	Arrêt de la course circulaire : ++ Excitabilité : ++ Tremblements : 0 Horripilation : 0	Arrêt de la course circulaire : ++ Excitabilité : ++ Tremblements : ± Horripilation : ±

0 = pas de réaction ; ± = réaction légère ; ++ = réaction forte ; +++ = réaction très forte.

Comparaison des effets chez l'Homme et la Souris I.D.P.N., du LSD 25, du LAE et de la psilocybine.

celles que produisent le LSD 25 et le LAE, mais qu'elle se distingue de ces 2 substances par une action plus précoce (compte tenu des doses) sur la composante motrice, et surtout par l'absence presque complète de réactions neuro-végétatives qui avec le LSD 25 et le LAE sont souvent intenses (en particulier horripilation, tremblements et salivation).

D'autre part, l'excitabilité vis-à-vis des stimuli nociceptifs ainsi qu'une vigilance accrue semblent se développer plus intensément avec la psilocybine.

Enfin, si l'on compare les doses minima qui provoquent des troubles du comportement chez l'animal et les doses minima qui, chez l'Homme, entraînent des manifestations psychiques, on retrouve pour le LSD 25 et la psilocybine des rapports assez identiques qui, une fois de plus, démontrent l'intérêt des confrontations cliniques et expérimentales.
