

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE — SERVICE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
INSTITUT PASTEUR — PARIS XV

CARACTÉRISATION ET DÉTECTION PHARMACOLOGIQUES DES SUBSTANCES HALLUCINOÈNES

I. Activités hyperthermisantes chez le lapin

With Summary

PAR

J. JACOB ET C. LAFILLE ⁽¹⁾ ⁽²⁾

(Travail reçu le 15-10-1962).

Parmi les effets que provoquent les composés hallucinogènes chez les animaux de laboratoire, il en est deux qui paraissent, selon les données actuelles de la littérature, pouvoir représenter des équivalents expérimentaux à leurs propriétés psychodysléptiques chez l'homme. Ce sont, d'une part, leur action hyperthermisante chez diverses espèces animales, d'autre part, certaines interactions avec les effets de la morphine. Nous nous sommes proposés de rechercher dans quelle mesure ces deux propriétés ou l'une d'entre elles pourraient servir à la détection expérimentale de potentialités hallucinogènes. Cette première partie de notre travail est consacrée aux activités hyperthermisantes.

L'action hyperthermisante du lysergamide (LSD 25) a d'abord été mise en évidence par HORITA et DILLE (1954), chez le chat, le chien et le lapin, ce dernier animal se montrant le plus sensible (HORITA et DILLE, 1955). Ces auteurs ainsi que NEUHOLD et coll. (1957) ont montré que l'hyperthermie est d'origine centrale et ROTHLIN et coll. (1956) considèrent qu'elle fait partie d'un syndrome d'excitation sympathique centrale dont les autres manifestations sont la mydriase, la piloérection,

⁽¹⁾ Note préliminaire : J. JACOB, C. LAFILLE, G. LOISEAU, P. ECHINARD-GARIN et C. BARTHELEMY. *Med. Exp.* 1962, 7, 296-304.

⁽²⁾ Travail réalisé sous contrat du Comité d'Action Scientifique de la Défense Nationale (Général Guérin) que nous remercions pour son concours et pour l'autorisation de publier.

l'accélération cardiaque et l'hyperglycémie. ROTHLIN et coll. (1956) ont précisé que l'effet hyperthermisant progresse très lentement avec l'augmentation des doses et que la mort survient en hyperthermie. Selon CERLETTI (1959), il existe pour les dérivés des acides lysergique, isolysergique et lumilysergique, une corrélation générale entre leur pouvoir hallucinogène chez l'homme et leur activité excitante centrale à condition de considérer, non pas la seule hyperthermie, mais l'ensemble du syndrome d'excitation sympathique.

D'autres substances connues pour leurs propriétés hallucinogènes provoquent aussi de l'hyperthermie chez le lapin, ce sont : la Psilocybine, la psilocyne, (H. WEIDMAN et coll., 1958; A. CERLETTI, 1958) et la mescaline (H. BATCHOLD et A. PLETSCHER, 1957; A. PLETSCHER, 1957).

Ce travail a eu pour objet :

1) de rechercher si des substances hallucinogènes autres que le LSD, la Psilocybine et la mescaline possèdent ou non des propriétés hyperthermisantes chez le lapin.

Les corps étudiés sont des tryptamines : NN diméthyltryptamine, NN diéthyltryptamine (SZARA, 1957), α -éthyltryptamine (MUETHER et coll. 1961), des diphenylglycolates de pipéridyle : J.B. 318 et J.B. 336 (ABOOD et coll., 1958 et 1960), la Nalorphine (L. A. WOODS, 1956), la phencyclidine (LEAR et coll., 1959) et l'amphétamine dont on sait que les surdosages provoquent chez l'homme des manifestations psychotomimétiques. (I. TOLENTINO, 1957; COIRAULT et coll., 1957; CORNELL, 1958).

2) de déterminer si les propriétés hyperthermisantes de ces hallucinogènes sont différentes de celles, connues, du pentétraazol et du dinitrophénol qui, dans leurs conditions habituelles d'emploi chez l'homme, ne provoquent pas d'hallucinations.

3) de fixer les conditions qui permettraient un premier triage de produits nouveaux à potentialités hallucinogènes.

MÉTHODE

Des lapins, de préférence de robe claire et d'un poids de 2 à 3 kg sont tout d'abord placés en observation pendant huit jours. Ils sont ensuite triés; on détermine leur température rectale deux jours de suite à des intervalles de $\frac{1}{2}$ heure pour les trois premières mesures puis de 1 heure pour les deux suivantes en opérant entre 14 heures et 18 heures. On utilise un thermomètre fin, introduit dans le rectum à environ 5 centimètres et laissé en place 90 secondes. On élimine tous les animaux dont la température rectale atteint — fût-ce une fois — 40° C ou subit d'une mesure à l'autre des fluctuations égales ou supérieures à $0^{\circ}5$. Ce triage tient également lieu d'entraînement, les animaux s'habituant aux diverses manipulations.

Les expériences elles-mêmes sont effectuées sur des animaux à jeun depuis la veille, introduits dans des cages individuelles, s'ouvrant par le couvercle, placées deux heures avant la première détermination dans la pièce où se déroule l'expérience. Des essais préliminaires ont été réalisés avec des mesures étalées sur huit heures d'observation. Ils ont montré que l'effet des doses utilisées du LSD et d'autres substances atteint son maximum avant la troisième heure. Dans ces conditions et pour accroître le rendement, nous avons adopté l'horaire de mesure suivant : $\frac{1}{2}$ h. avant, juste avant, $\frac{1}{2}$ heure, 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'injection du produit étudié. Celui-ci était administré par la voie intraveineuse, sous le volume d'un millilitre par kg, selon la progression posologique, 1, 3, 10.

Les essais ont été réalisés à la température ambiante de 18 à 25° C. Quelques essais avec le LSD nous ont montré que son activité ne subissait pas de variations importantes entre 16 et 25° C. Entre les expériences, les animaux étaient laissés au repos un minimum de trois jours.

Les substances suivantes ⁽¹⁾ ont été utilisées : lysergamide (ampoules à 100 µg/ml); bitartrate de 2-bromo-lysergamide (BOL 148); psilocybine; sulfate de mescaline; N-N-diméthyltryptamine; chlorhydrates de N-N-diéthyltryptamine, d'α-éthyltryptamine, de diphénylglycolate de N-méthyl 3-pipéridyl (JB 336), de diphénylglycolate de N-éthyl 3-pipéridyl (JB 318); sulfate d'amphétamine; chlorhydrate de phencyclidine; pentétilazol; dinitrophénol.

La N-N-diméthyltryptamine (base) a été dissoute dans le mélange diméthyl formamide 1 partie, eau distillée stérile 9 parties à la concentration de 3 mg/ml; les dilutions successives ont été réalisées avec du ClNa 9 ‰ apyrogène. Les ampoules de lysergamide ont été diluées dans le ClNa 9 ‰ apyrogène; toutes les autres substances ont été dissoutes dans le même solvant, à l'exception du dinitrophénol qui a été solubilisé dans l'eau distillée stérile à l'aide de son poids de bicarbonate de sodium.

56 lapins ont reçu du ClNa 9 ‰ apyrogène sous le volume de 1 ml/Kg. Les variations de température observées, avec leur déviation standard, sont rassemblées dans le Tableau I; elles ont été calculées en prenant comme température de référence celles observées au temps 0, c'est-à-dire directement avant l'injection.

Les accroissements individuels correspondants à (M + 2 DS) ne peuvent pas être considérés comme représentant une réelle action hyperthermisante du produit étudié, car il convient de tenir compte:

1) de divers phénomènes d'intolérance aiguë à la substance étudiée (douleur à l'injection, convulsions) susceptibles de perturber accidentellement les mesures, préférentiellement celle qui est la plus proche de l'injection.

2) de la répartition asymétrique des modifications thermiques observées chez les témoins pour les mesures réalisées 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'injection.

⁽¹⁾ Nous remercions vivement le Professeur M. JULIA, Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris pour les N-N-diméthyltryptamine, N-N-diéthyltryptamine, α-éthyltryptamine et les diphénylglycolates de pipéridyle, le Professeur PAUL des laboratoires Rhône-Poulenc à Paris pour la mescaline et l'amphétamine, le Docteur LANTIEZ des laboratoires Sandoz à Paris pour le LSD 25, la psilocybine et le BOL 148, le Dr. BRUNAUD des laboratoires Clin-Byla à Paris pour la Nalorphine, le Dr. CHEN des laboratoires Parke and Davis à Hounslow, pour la phencyclidine.

TABLEAU I

Évolution (en °C) des températures rectales chez les lapins témoins

Horaire des déterminations	- ½ h.	0	½ h.	1 h.	2 h.	3 h.
Élévations thermiques moyennes (M)	0°13	0	0°01	0°04	0°18	0°18
Déviatiion standard	0°15	0	0°12	0°22	0°20	0°19
(M + 2 D.S.)		0	0°25	0°48	0°58	0°56

En conséquence, nous avons admis qu'avaient seulement une signification pharmacologique et statistique ($P < 0,05$), des accroissements individuels de 0°5 C et de 0°7 C respectivement pour la détermination qui suit l'injection et pour les trois suivantes.

Les actions des substances étudiées seront représentées :

a) par la proportion des animaux présentant des hyperthermies significatives (méthode quantale).

b) par leurs effets moyens (méthode proportionnelle); ces derniers ont été calculés, ici aussi, à partir de la température notée au temps 0 : on dénommera hyperthermies moyennes maximales, la moyenne des hyperthermies observées pour les horaires optimaux.

RÉSULTATS

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau II où sont précisés les doses et les nombres d'animaux étudiés et dans la Figure 1 qui permet de comparer les effets hyperthermisants maximaux des diverses substances et leur progression en fonction de la dose.

I. Hallucinogènes

A. Substances de référence.

1) Lysergamide et Bromlysergamide.

Le LSD, inactif pour 0,1 µg/Kg provoque déjà des hyperthermies significatives dans une certaine proportion d'animaux pour 0,3 et 1

TABLEAU II

Actions de diverses substances sur la température rectale du lapin

Produit	Doses (mg/kg I.V.)	N	N'		4 t max. ± D.S.	Produit	Doses (mg/kg I.V.)	N	N'		4 t max. ± D.S.
			Précoces	Retardées					Précoces	Retardées	
LSD	0,0001	3	0	0	0°1	DET			0	2	0°73
	0,0003	6	1	1	0°66 (± 0°6)		0,03	3	1	0	0°4 (± 0°22)
	0,001	5	2	0	0°64 (± 0°44)		0,1	5	2	1	0°7 (± 0°35)
	0,003	5	5	0	1°2 (± 0°31)		0,3	5	5	0	0°94 (± 0°40)
	0,01	10	10	0	1°6 (± 0°42)		1	5	5	0	1°92 (± 0°9)
	0,03	10	10	0	1°48 (± 0°36)		3	5	5	0	
BOL 148	0,003	5	0	1	0°3 (± 0°17)	Étryptamine	3	5	0	0	0°12 (± 0°38)
	0,01	5	1	2	0°6 (± 0°3)		5	3	0	0	0°33
	0,03	5	2	0	0°4 (± 0°17)		10	5	2	1	1°24 (± 1°1)
	0,1	5	2	0	0°58 (± 0°26)						
	0,3	5	1	1	0°7 (± 0°73)	J.B. 336	1	2	0	0	—0°25
	1	6	1	1	0°63 (± 0°38)		3	5	0	0	0°28 (± 0°11)
	3	5	0	1	0°03 (± 0°05)		10	5	4	0	1°02

TABLEAU II (Suite)

TABLEAU II (Suite)

Actions de diverses substances sur la température rectale du lapin

Produit	Doses (mg/kg I.V.)	N	N'		Δt max. $\pm$ D.S.	Produit	Doses (mg/kg I.V.)	N	N'		Δt max. $\pm$ D.S.
			Précoces	Retardées					Précoces	Retardées	
Psilocybine	0,03	5	0	0	0°38 ($\pm$ 0°11)	J.B. 318	1	3	0	0	-0°2
	0,1	5	1	1	0°5 ($\pm$ 0°19)		3	5	2	0	0°28 ($\pm$ 0°58)
	0,3	5	4	1	1° ($\pm$ 0°44)		10	5	4	0	1°58
	1	5	5	0	1°44 ($\pm$ 0°52)	Amphétamine	1	3	0	0	0°36
	3	1	1	1	1°8		3	5	4	0	0°62 ($\pm$ 0°18)
Mescaline							10	5	5	0	1°08 ($\pm$ 0°4)
	3	5	0	0	0°34 ($\pm$ 0°14)	Phencyclidine	1	3	1	0	0°3
	10	5	4	0	0°56 ($\pm$ 0°25)		3	5	1	1	-0°12 ($\pm$ 1°1)
DMT	30	5	5	0	1°43 ($\pm$ 0°26)		10	5	2	0	0°13 ($\pm$ 0°7)
	0,01	3	0	0	0°3	Nalorphine	3	2	0	0	-0°75
	0,03	8	0	5	0°75 ($\pm$ 0°35)		10	5	0	0	-0°3 ($\pm$ 0°41)
	0,1	5	1	2	0°88 ($\pm$ 0°67)		30	3	0	0	-0°26
	0,3	5	3	0	0°56 ($\pm$ 0°43)	Dinitrophénol	1	3	0	0	0°4
	1	5	5	0	1°22 ($\pm$ 0°16)		3	5	0	1	0°42 ($\pm$ 0°25)
	3	5	5	0	2°4 ($\pm$ 0°47)		10	5	4	0	0°96 ($\pm$ 0°55)
						Pentétrozol	3	5	0	0	0°47 ($\pm$ 0°37)
							10	5	2	1	0°58 ($\pm$ 0°22)

Légende : N : nombre d'animaux étudiés. — N' : nombre d'animaux présentant des hyperthermies significatives. — Précoces : au temps 30 min. — Retardées : à un autre horaire, en l'absence d'effet significatif au temps 30'. — Δt max. : effet moyen maximal en °C.

$\mu\text{g/Kg}$. Pour les doses supérieures, tous les animaux répondent positivement. L'élévation de température progresse lentement en fonction de la dose (FIG. 1) : pour toutes les doses actives, l'évolution chronologique de l'effet est sensiblement la même (FIG. 2); il est déjà manifeste après 1/2 heure et le maximum est atteint après 1 ou 2 heures. La durée de l'action est supérieure à 3 heures (4 à 7 heures lors des essais préliminaires).

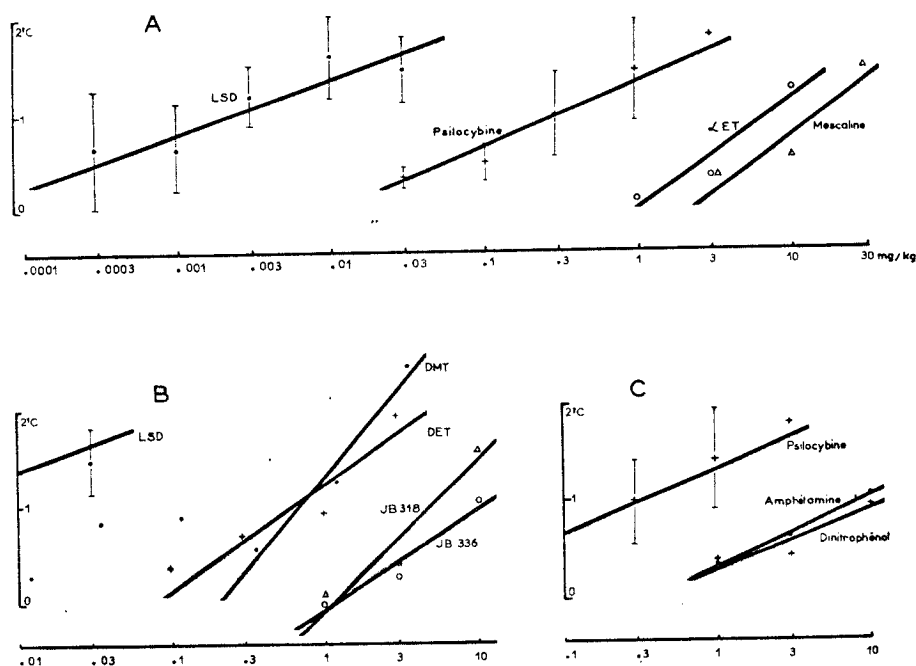


FIG. 1

Progression des effets en fonction des doses. — Comparaison générale des corps étudiés.

En ordonnées : Hyperthermies moyennes maximales (voir méthode) en °C; échelle arithmétique.

En abscisses : Dose en mg/kg; échelle logarithmique.

Pour éviter les surcharges, les déviations standards ont été indiquées seulement pour le LSD et la psilocybine; pour les autres corps, voir Tableau II.

Pour 10 et 30 $\mu\text{g/Kg}$, on a observé de la tachypnée et de la mydriase; l'intensité et la durée de cette dernière étaient variables et ne nous ont pas paru en relation avec celles de l'hyperthermie. Pour ces doses, la piloérection est le plus souvent modérée et inconstante; lorsqu'elle survient, elle reste localisée à la région du cou. Pour 30 $\mu\text{g/Kg}$, le seul autre signe observé était, de façon inconstante, une légère hyperréflexie lors de la stimulation tactile du train arrière.

L'homologue bromé n'est pas hyperthermisant à la dose de 0,003 mg/Kg. Pour 0,01 mg/Kg, il l'a été chez 3 animaux sur 5 et pour 0,03, 0,1, 0,3 et 1 mg/Kg chez deux animaux sur 5; l'effet tantôt précoce, tantôt tardif n'a pas progressé avec la dose : pour 3 mg/Kg, un seul animal a répondu positivement et d'autres ont présenté au contraire de l'hypothermie. Les effets secondaires ont été une tachypnée, irrégulière et sans rapport avec l'hyperthermie et, pour 3 mg/Kg, une hypotonie importante coupée parfois de quelques pédalages. La mort ne survient pas en hyperthermie mais à la suite d'une asphyxie rapide.

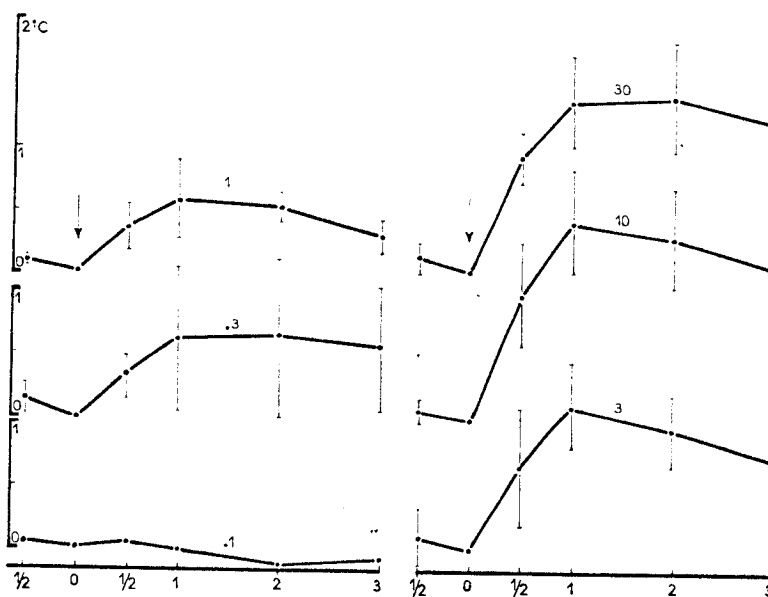


FIG. 2

Évolution chronologique des effets de doses croissantes de lysergamide.

En ordonnées : hyperthermies moyennes en °C.

En abscisses : temps en heures.

Les doses en µg/kg I.V.

2) Psilocybine.

Les effets de la psilocybine ont été recherchés entre 30 µg/Kg et 3 mg/Kg, la quantité de substance disponible ne nous permettant pas l'étude des doses supérieures. La psilocybine se montre de 100 à 200 fois moins active que le LSD (FIG. 1) : pour des doses équipotentiels, le déroulement chronologique est semblable (FIG. 3A). Les actions secondaires s'observent à partir de 1 mg/Kg et présentent les mêmes caractéristiques que pour le LSD.

3) *Mescaline.*

La mescaline est de 5000 à 10.000 fois moins active que le LSD (FIG. 1). Son effet rétrocede plus rapidement (FIG. 3A). A la dose régulièrement hyperthermisante de 30 mg/Kg, elle a provoqué de la tachypnée mais pas de mydriase; au contraire, l'œil est en myosis, d'intensité et de durée variables, mais toujours très net.

B. *Autres hallucinogènes.*

1) *Tryptamines.*

a) *N-N-diméthyltryptamine (DMT) et N-N-diéthyltryptamine (DET)*

La DMT et la DET ont également été hyperthermisantes; mais elles semblent posséder deux actions distinctes.

La première, précoce, correspond à celle qui était la plus représentative pour les corps de référence: nulle pour 0,03 mg/Kg, inconstante pour 0,1 et 0,3 mg/Kg, elle existe pour tous les animaux pour 1 mg/Kg; elle atteint alors son maximum en 1/2 h à 1 heure et rétrocede rapidement entre la 2ème et la 3ème heure, la durée totale est plus courte dans le cas de la DMT.

Le second type de réponse est retardé; il survient pour de faibles doses, égales ou inférieures à 0,3 mg/Kg: il est caractérisé, non seulement par sa latence mais aussi par son inconstance et sa non progressivité avec l'accroissement de la dose qui, au contraire, semble bien en entraîner la rétrocession. Pour les substances de référence, cet effet tardif était plus inconstant encore sinon exceptionnel.

L'interférence de ce second effet perturbe l'estimation des activités relatives de la DMT et de la DET; si l'on tient compte seulement du premier, ces deux substances sont environ 300 fois moins efficaces que le LSD.

Aux doses de 1 mg et 3 mg, la mydriase et la tachypnée présentent les mêmes caractéristiques que pour le LSD et la psilocybine.

10 mg/Kg sont toxiques: ces produits provoquent alors d'importants tremblements, du mâchonnement et des contractures musculaires intenses, affectant principalement le train arrière. Après rétrocession des contractures et des tremblements, il persiste une hypertonie musculaire apparente seulement lorsque l'animal se déplace. Ce dernier est calme mais présente néanmoins de l'hyperréflexie. La mort survient en hyperthermie, avec une température rectale qui dépasse parfois 44° ce qui représente une augmentation de plus de quatre degrés.

b) *α-éthyltryptamine.* Son action hyperthermisante, déjà signalée par BOISSIER (1961) est apparue seulement à 10 mg/Kg où elle a présenté les particularités suivantes; elle a été irrégulière, les réponses étant selon

les animaux, tantôt non significatives, tantôt très intenses (3°I C); elle s'est développée lentement, le maximum étant atteint non pas en 30 minutes à 1 heure, mais en deux heures (FIG. 3B). L' α -éthyltryptamine est fortement mydriatique, mais il n'existe aucune relation entre l'hyperthermie et la dilatation pupillaire puisque cette dernière survient déjà pour une dose qui ne provoque aucune hyperthermie significative.

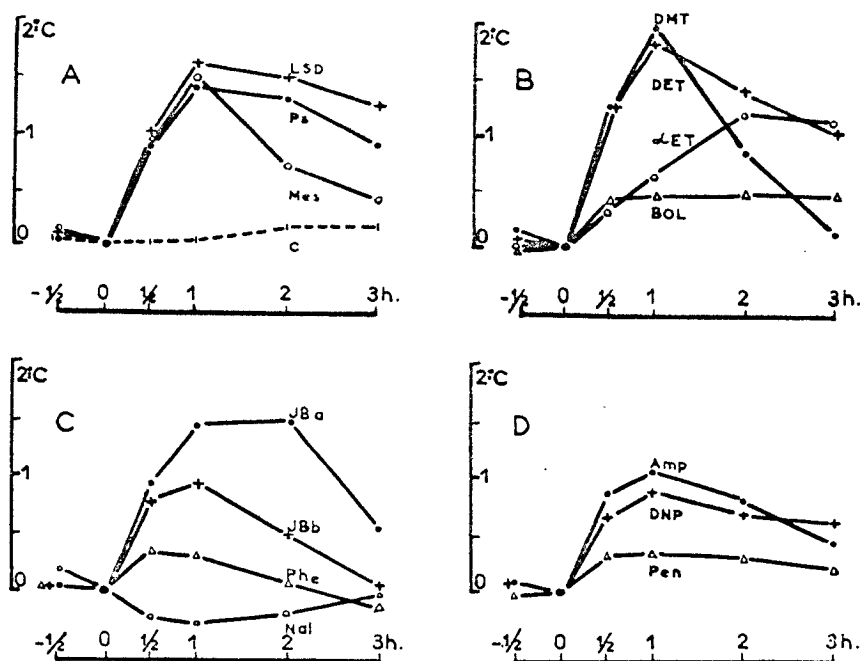


FIG. 3

Évolutions chronologiques. Comparaison des corps étudiés.

En ordonnées : hyperthermies moyennes en $^{\circ}\text{C}$.

En abscisses : temps en heure.

A. — LSD : $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ — Psilocybine : 1 mg/kg — Mescaline : 30 mg/kg .

B. — N-N-Diméthyltryptamine : 3 mg/kg — N-N-Diéthyltryptamine : 3 mg/kg — α -éthyltryptamine : 10 mg/kg — BOL 148 : $0,1\text{ mg/kg}$.

C. — JB 318 (a) : 10 mg/kg — JB 336 (b) : 10 mg/kg — Phencyclidine : 3 mg/kg — Nalorphine : 10 mg/kg .

D. — Amphétamine : 10 mg/kg — Dinitrophénol : 10 mg/kg — Pentétraazol : 10 mg/kg .

2) Diphénylglycolates de pipéridyle.

Ces deux substances ont des activités hyperthermisantes très voisines, de 1000 à 3000 et de 2500 à 5000 fois plus faible que celle du LSD. Le dérivé éthylé est peut-être plus efficace et d'action plus soutenue que le dérivé méthylé (FIG. 3 C). Ces produits engendrent une mydriase nette

déjà pour des doses qui ne provoquent aucune élévation de température.

D'autre part, le coefficient pharmacologique de l'activité hyperthermisante est très étroit, une mortalité (1/5) survenant déjà pour la dose (10 mg/Kg) à partir de laquelle l'hyperthermie devient reproductible. La mort survient en hyperthermie mais cette dernière peut, contrairement aux dérivés tryptaminiques, être modérée. Ces produits engendrent également, de l'hypotonie sur laquelle se greffent des secousses convulsives spontanées ou provoquées.

3. *Amphétamine.*

Elle est 3000 à 5000 fois moins active que le LSD. L'évolution chronologique de l'effet est illustrée par la Fig. 3 D. A la dose de 10 mg/Kg et à la dose inférieure, très modérément active, de 3 mg/Kg, l'amphétamine a provoqué une forte mydriase, durable, avec une accélération du rythme respiratoire, inconstante, toujours modérée. 30 mg/Kg ont provoqué des tremblements convulsifs et des convulsions toniques franches coupées de phases d'hypotonie, de la fasciculation, de la mydriase intense. Dans un cas où l'animal paraissait avoir récupéré, il est mort plus tardivement avec une température rectale qui dépassait 44° C.

4. *Phencyclidine.*

Ce composé a également eu des effets hyperthermisants mais ils ont été inconstants et compliqués par l'apparition, aux mêmes doses, d'action en sens inverse.

En effet, pour 3 et 10 mg/Kg, des hyperthermies significatives et précoces ont été observées seulement chez deux lapins sur 5, cependant que la même proportion d'animaux a présenté des hypothermies, plus nettes à 10 qu'à 3 mg, et apparentes surtout deux ou trois heures après l'administration.

La phencyclidine a, en outre, provoqué une hypotonie musculaire, apparente déjà pour 0,3 mg/Kg, une perte de l'équilibre à partir de 1 mg/Kg, de la bradypnée à partir de 3 mg/Kg. Pour 10 mg, le lapin présente un état pseudohypnotique avec bradypnée et atténuation de la réactivité à des stimuli douloureux (piqûre, pincement) mais conservation du réflexe oculopalpébral; le diamètre pupillaire était, selon les cas, inchangé, nettement accru ou légèrement rétréci; 30 mg/Kg ont causé de l'opisthotonos, des secousses convulsives, une mydriase intense et, rapidement, la mort de l'animal.

5) *Nalorphine.*

Aux doses de 3, 10 et 30 mg/Kg, la nalorphine n'a entraîné aucune élévation de la température rectale; au contraire, elle s'est révélée, modérément mais régulièrement hypothermisante. Son effet sur le diamètre pupillaire est variable, tantôt nul, tantôt myotique, exceptionnellement mydriatique.

II. *Dinitrophénol et pentétrazol*

1. *Dinitrophénol.*

Il s'est montré de 3000 à 5000 fois moins actif que le LSD. L'effet de 10 mg/Kg est illustré sur la Fig. 3 D. L'hyperthermie n'a pas été accompagnée de mydriase; la tachypnée, inconstante, était généralement modérée. La dose de 30 mg/Kg provoque la mort, en un temps très court avec un minimum de symptomatologie (quelques pédalages).

2. *Pentétrazol.*

Il est inactif à 3 mg/Kg. Pour 10 mg/Kg, une hyperthermie, en moyenne modérée (FIG. 3 D), est intervenue chez 4 animaux sur 5, de façon tantôt précoce, tantôt retardée.

Les convulsions sont aussi apparues pour 10 mg/Kg sans qu'il y ait cependant de corrélation individuelle entre les deux phénomènes.

DISCUSSION

La pluralité des mécanismes des actions hyperthermisantes et la diversité des syndrômes hallucinatoires excluent l'existence d'une relation générale et simple entre ces deux propriétés: on connaît d'ailleurs depuis longtemps l'effet thermique du dinitrophénol pour lequel on n'a pas, à notre connaissance, décrit d'activité psychotomimétique: inversement, la nalorphine, hallucinogène avéré, n'a pas été, dans nos essais hyper mais hypothermisante.

Il n'en reste pas moins que tous les autres hallucinogènes étudiés ont provoqué des élévations de température chez le lapin: on peut donc penser que, pour certains d'entre eux tout au moins, les deux activités pourraient être corrélatives.

C'est ce que démontre le diagramme de la Fig. 4, établi en tenant compte des erreurs de nos déterminations et des variations des activités hallucinogènes rapportées dans la littérature; son caractère nécessairement approximatif est souligné aussi par l'utilisation de coordonnées logarithmiques.

L'allure générale de ce diagramme n'est pas substantiellement modifiée si l'on substitue aux zones actives 50 %, les doses approximatives qui provoquent une hyperthermie de 0,7 ou 1° C.

Les pouvoirs psychotomimétiques nous sont connus seulement pour les produits suivants : LSD (STOLL, 1947; FISHER, 1955; ROTHLIN, 1957a; SZARA, 1957; ISBELL, 1959; OSTFELD, 1962), Psilocybine (DELAY et coll., 1959; ISBELL, 1959; BOSZORMENYI, 1961), Mescaline (FISHER, 1955; DENBER, 1957; SZARA, 1957), DMT et DET (SZARA, 1957; SAI-HALASZ, 1962), JB 318 et JB 336 (ABOOD et coll., 1959; OSTFELD, 1962), BOL 148 (SNOW et coll., JARVIK et coll., SCHNECKLOTH et coll., cités par ISBELL et coll., 1959). Sauf dans le cas du bromlysergamide, ils sont assez homogènes en dépit des conditions en particulier d'administration (orale, intramusculaire ou intraveineuse) parfois très différentes.

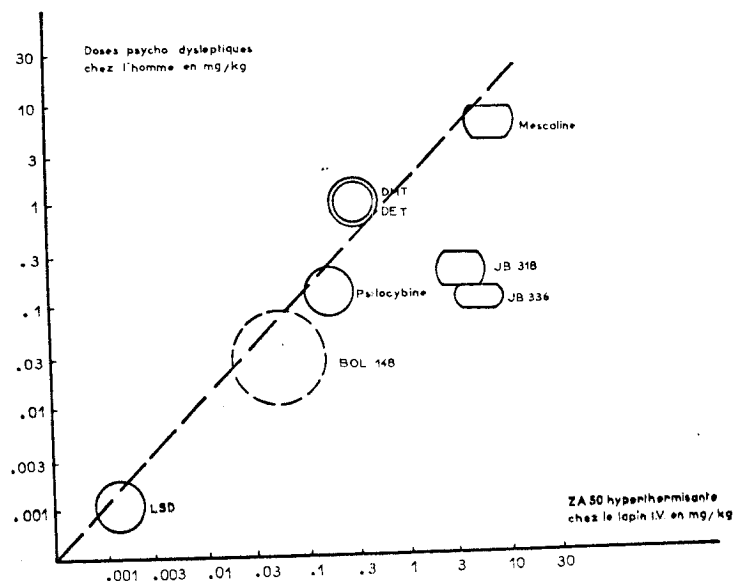


FIG. 4

Diagramme de corrélation.

En ordonnées : Doses psychodysléptiques chez l'homme (mg/kg) (valeurs et variations selon la littérature (voir texte)).

En abscisses : Zones d'activités hyperthermisantes 50 % chez le lapin (mg/kg I.V.) elles sont centrées par la DA 50, 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 quantal était plus lente; il n'a pas été tenu compte des effets retardés qui influenceraient seulement la position des DMT et DET (voir texte).

Dans ces conditions, la corrélation est très satisfaisante pour plusieurs dérivés à structure indolique réelle ou potentielle; ce sont

- les trois hallucinogènes de référence : LSD, Psilocybine et mescaline.
- les diméthyl et diéthyltryptamines pour lesquelles on a négligé les effets, inconstants, non progressifs et tardifs des faibles doses; ceci

paraît légitime puisque leur action psychotomimétique, telle qu'elle a été décrite, est non pas tardive mais précoce.

— le bromlysergamide, caractérisé en outre par la grande dispersion de ses effets expérimentaux et cliniques et l'inactivité, dans les deux cas, des doses élevées.

Par contre, il n'existe pas de relation étroite entre le pouvoir mydriatique et les deux autres activités : pour les dérivés indoliques, l'intensité et la durée de la mydriase ont été très variables et la mescaline a été, non pas mydriatique, mais myotique.

Les diphénylglycolates de pipéridyle se classent, comme hyperthermisants et comme hallucinogènes, entre les tryptamines et la mescaline : leur position sur le diagramme de corrélation est néanmoins aberrante, leur activité hyperthermisante étant relativement trop faible; ceci peut résulter de la présence d'une fonction ester : on sait en effet que le lapin, ou tout au moins certaines souches, possède des équipements estérasiques spéciaux. On doit cependant et surtout penser à une modalité d'action hallucinogène différente de celle des corps indoliques. En effet, selon ABOOD (1961), l'activité clinique de ces produits serait en relation avec leurs propriétés cholinolytiques centrales, hypothèse peu probable pour les substances du premier groupe; on a d'autre part, observé chez l'homme des tolérances croisées entre LSD et mescaline (WOLBACH et coll., 1962), LSD et Psilocybine (ISBELL et coll., 1961) mais non entre LSD et JB 336 (BALESTRIERI, 1961); enfin, selon LEUNER (1962) le syndrome dysléptique provoqué par les glycolates se distinguerait nettement des troubles psychiques provoqués par le LSD.

Pour ces corps, l'activité mydriatique serait peut être un équivalent mieux approprié, encore conviendrait-il d'établir qu'elle n'est pas la simple conséquence de leur activité parasympholytique périphérique.

Deux corps, l'amphétamine et l' α -éthyltryptamine, n'ont pas pu être situés sur le diagramme parce que nous n'en connaissons pas les doses hallucinogènes; nous en savons seulement qu'elles sont supérieures à leur posologie usuelle et c'est bien ce qui serait déduit, sans plus, grâce au diagramme de corrélation, de la grandeur de leur zone hyperthermisante 50 % (1 à 3 mg/Kg pour l'amphétamine — 5 à 15 mg/Kg pour l' α -éthyltryptamine).

Pour la phencyclidine enfin, on retiendra seulement que des hypothermies et des troubles sensorimoteurs divers, interfèrent avec les hyperthermies ce qui rend difficile la recherche d'une relation autre que qualitative.

Les activités hyperthermisantes de tous ces corps n'ont pas présenté de caractéristiques qui permettent de les distinguer nettement, sans plus ample recherche, de celle des substances (dinitrophénol et penté-

trazol) pour lesquelles on n'a pas rapporté, à notre connaissance, d'action hallucinogène. La mort en hyperthermie elle-même n'en est pas l'apanage car elle est caractéristique du dinitrophénol (LEVASSORT, 1962).

Le pentétrazol semble néanmoins s'individualiser par, non pas une, mais trois particularités qu'il est le seul à présenter conjointement : effets moyens médiocres, coexistence de convulsions, et coefficient pharmacologique étroit.

En somme, si l'activité hyperthermisante chez le lapin n'est pas un répondant nécessaire (nalorphine) ni même, vraisemblablement, suffisant (dinitrophénol), d'un pouvoir hallucinogène, elle paraît bien en représenter un équivalent satisfaisant pour plusieurs dérivés indoliques, sans doute pour l'amphétamine et peut-être — mais à un moindre degré et de façon seulement partielle — pour les diphénylglycolates de pipéridyle.

La conclusion pratique de ces observations, rejoignant celle de CERLETTI est que la recherche d'une action hyperthermisante doit être considérée comme un test imparfait certes, mais très utile pour la détection de potentialités hallucinogènes : dans des séries chimiques appropriées, elle semble même permettre de prévoir un ordre de grandeur pour l'activité chez l'homme ; elle s'applique non seulement aux corps dont le pouvoir psychotomimétique serait la caractéristique essentielle mais encore à ceux qui — tels l' α -éthyltryptamine ou l'amphétamine — pourrait le présenter comme action secondaire. L'une de ses qualités est sa simplicité : l'évolution normalement progressive des effets en fonction de la dose que nous avons reconnu à la plupart des corps étudiés nous a conduit à adopter pour le triage de séries de corps de synthèse, le schéma expérimental de base suivant.

1. Administration à deux lapins d'une dose élevée, choisie selon la toxicité du produit et la série chimique.

2. Élimination des produits sans action significative chez aucun des deux animaux ; répétition de l'essai si l'un des deux animaux a répondu ; détermination, toujours chez deux animaux, des effets de doses décroissantes en progression géométrique jusqu'à l'obtention de la dose inefficace.

3. Pour les produits intéressants, multiplication du nombre d'animaux :

Cette dernière s'impose d'emblée lorsque la recherche a pour objet la mise en évidence d'une action secondaire, ou pour des corps qui, comme la phencyclidine, provoquent des phénomènes moteurs interférant avec la détection de l'activité hyperthermisante.

Les résultats obtenus dans ces essais systématiques seront communiqués ultérieurement : nous en dirons seulement que plusieurs des relations observées entre la structure et l'activité sont compatibles avec

ce que l'on connaît des actions cliniques de corps similaires. Ceci confirme la valeur prévisionnelle d'un test qui, comme c'est le cas pour la plupart des activités pharmacologiques, est seulement l'un des éléments de ce qu'il est d'usage d'appeler une « batterie »; des épreuves complémentaires seront décrites dans la deuxième partie de ce travail.

RÉSUMÉ

1) On a recherché et comparé, chez le lapin, les actions hyperthermisantes, leur progression en fonction des doses et leur évolution chronologique pour divers agents hallucinogènes majeurs (lysergamide, psilocybine, mescaline, diméthyl et diéthyltryptamines diphénylglycolates de pipéridyle (JB 318 et JB 336), nalorphine et phencyclidine) ou accidentels (bromlysergamide, α -éthyltryptamine, amphétamine).

Le pentétrazol et le dinitrophénol ont également été étudiés.

2) A la seule exception de la nalorphine, tous les hallucinogènes étudiés ont été hyperthermisants : leurs effets progressent avec les doses, sauf pour le bromlysergamide et la phencyclidine. Les caractéristiques de leur action sont variables et ne permettent pas de les distinguer sans plus ample information de celle du dinitrophénol.

3) Il n'existe pas une relation générale et simple entre propriétés hyperthermisantes et hallucinogènes. Néanmoins une corrélation très satisfaisante entre les deux activités a été observée pour plusieurs dérivés à structure indolique réelle ou potentielle (lysergamide, psilocybine, diméthyl et diéthyltryptamines, bromlysergamide et mescaline) et peut-être pour l' α -éthyltryptamine et l'amphétamine. Les diphénylglycolates se classent, dans les deux cas entre les tryptamines et la mescaline mais ils occupent cependant une position aberrante sur le diagramme de corrélation, leur pouvoir hyperthermisant étant, relativement, trop faible. En pratique, la recherche d'un pouvoir hyperthermisant apparaît comme un test permettant avec l'appui d'autres éléments ou épreuves, de détecter des potentialités hallucinogènes. Un schéma expérimental rapide de triage est donné.

SUMMARY

1) Hyperthermic actions together with their time and dose effect relationships have been determined in rabbits for different hallucinogenic agents, either of the essential type (lysergamide, psilocybine, mescaline, dimethyl and diethyltryptamines, two piperidyle diphenylglycolates : JB 318 and JB 336; nalorphine and phencyclidine) or of the contingent one (bromlysergamide, α -ethyltryptamine, amphetamine). Pentetrazol and dinitrophenol have been also studied.

2) All the studied hallucinogenics increased the temperature, the unique exception being nalorphine. Effects increased regularly with dosages except for bromlysergamide whose action, on the contrary, subsided and for phenacyclidine. No characteristic permits, without further study, to distinguish between the action of hallucinogenic and that of dinitrophenol.

3) Hyperthermic activity does thus not appear to be a necessary nor sufficient characteristic of all hallucinogenic agents. Nevertheless, a rather fair quantitative correlation has been found between both activities, for compounds with actual or potential indole structure: lysergamide, bromlysergamide, psilocybine, dimethyl and diethyltryptamines and mescaline.

The two piperidyle diphenylglycolates (JB 318 and JB 336), behave, in both activities, as intermediates between the tryptamines and mescaline, however, their position on the correlation diagram disclose a relatively too low hyperthermic activity: this suggests a possible different modality of hallucinogenic action. Mydriatic activity did not correlate with the other two, as mescaline was on the contrary found to be myotic.

With due allowance for aberrant actions (negative with nalorphine, positive with dinitrophenol) the test of hyperthermia appears thus as one of a battery for the preclinical detection and even, in some chemical series — quantitative evaluation of hallucinogenic properties. Its advantages are :

- a) its ability to give information for both predominant action and side effect;
- b) its experimental simplicity, this latter being illustrated by a screening schedule already applied to series of synthetics.

Other tests will be described in a following publication.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOOD, L. G. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, 4, 469.
- ABOOD, L. G., OSTFELD, A. et BIEL, J. H. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 120, 186.
- BALESTRIERI, A. *Neuropsychopharmacology*, 1961, 2, 44. ROTHLIN, E. édit. Elsevier, Pub. Co — Amsterdam.
- BATCHOLD, H. et PLETSCHER, A. *Expérientia*, 1957, 13, 163.
- BOISSIER, J. R. et PAGNY, Melle J. *Thérapie*, 1961, 16, 774.
- BÖSZÖRMENYI, Z. *Neuropsychopharmacology*, 1961, 2, 226. ROTHLIN, E. Elsevier, Pub. Co. — Amsterdam.
- CERLETTI, A. dans HEIM, R. et WASSON, R. G. *Les champignons hallucinogènes du Mexique*, Ed. Muséum Hist. Natur. Paris, 1958, p. 268.
- CERLETTI, A. *Neuropsychopharmacology*, 1959, 1, 117. BRADLEY, P. B., DENIKER, P. et RADOUCO-THOMAS, C. Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- CERLETTI, A. *Neuropsychopharmacology*, 1959, 1, 291. BRADLEY, P. B., DENIKER, P. et RADOUCO-THOMAS, C. édit. Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- COIRAULT, R., SCHULLER, E. et PERIER, M. *Psychotropic drugs*, 1957, 574. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit. Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.

- CORNELL, P. H. Amphetamine psychosis, Mandsley Monographs N° 5. CHAPMAN et HALL, Londres, 1958.
- DELAY, J., PICHOT, P. et LEMPERIERE, T. *Presse méd.*, 1959, 67, 1731.
- DENBER, H. C. B. *Psychotropic drugs*, 1957, 461. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit. Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- DHAWAN, B. N. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 127, 307.
- FISCHER, R. *Experientia*, 1955, 11, 162.
- FISCHER, R. *Revue Canad. Biol.*, 1958, 17, 389.
- HORITA, A. et DILLE, J. M. *Science*, 1954, 120, 1100.
- HORITA, A. et DILLE, J. M. *J. Pharmacol.*, 1955, 113, 29.
- ISELL, H. *Psychopharmacologia*, 1959, 1, 29.
- ISELL, H., MINER, E. J. et LOGAN, G. R. *Psychopharmacologia*, 1959, 1, 20.
- ISELL, H., WOLBACH, A. B., WICKLER, A. et MINER, E. J. *Psychopharmacologia*, 1961, 2, 147.
- LEUNER, H. *Medicina Experimentalis*, 1961, 5, 224.
- LEVASSORT, C. 1962, Thèse de Doctorat en Sc., Paris, J. FRASIER, éditeur.
- NEUHOLD, K., TAESCHLER, M. et CERLETTI, A. *Helv. Physiol. Acta.*, 1957, 15, 1.
- OSTFELD, A. M. *Fed. Proc.*, 1962, 20, 876.
- PLETSCHER, A. *Psychotropic drugs*, 1957, 469. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit., Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- ROTHLIN, E. *Psychotropic drugs*, 1957, 36. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit., Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- ROTHLIN, E. *Psychotropic drugs*, 1957, 47. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit., Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- ROTHLIN, E., CERLETTI, A., KONZETT, H. SCHALCH, R. et TAESCHLER, M. *Experientia*, 1956, 12, 154.
- SAL-HALASZ, A. *Experientia*, 1962, 18, 137.
- SCHNEKLOTH, R., PAGE, I. H., DEL GRECO, F. et CORCORAN, A. C. *Circulation*, 1957, 16, 523.
- STÄHELIN, H. et TAESCHLER, M. *Helv. Physiol. Acta*, 1959, 17, 23.
- SZARA, S. *Psychotropic drugs*, 1957, 460. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit. Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- TOLENTINO, I. *Psychotropic drugs*, 1957, 585. GARATTINI, S. et GHETTI, V. édit., Elsevier Pub. Co. — Amsterdam.
- WEIDMAN, H., TAESCHLER, M. et KONZETT, H. *Experientia*, 1958, 14, 378.
- WERNER, G. *Clin. Pharm. Thérap.*, 1962, 3, 59.
- WOLBACH, A. B. Jr., ISELL, H. et MINER, E. J. *Psychopharmacologia*, 1962, 3, 1.
- WOODS, L. A. *Pharmacol. Rev.*, 1956, 8, 175.