

L'action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le conditionnement et la sudation (*)

Par J. SIVADJIAN (**)

(**) Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75-Paris, (XV°).

Au cours de mes premières études psychopharmacologiques sur le réflexe conditionné de fuite, j'avais constaté que certaines substances ayant des propriétés sympatholytiques, étaient capables de supprimer ce réflexe chez le rat, mais que, par contre, la mescaline, connue alors comme étant le seul produit chimique ayant une activité hallucinogène chez l'homme, ne supprimait pas ce réflexe. Cependant, chez certains animaux, elle était capable de provoquer des réactions comparables à celles qui accompagnent l'état hallucinatoire chez l'homme (SIVADJIAN, 1934).

Depuis cette date, déjà lointaine, la psychopharmacologie qui était alors seulement à ses débuts, s'est enrichie d'un nombre appréciable de substances ayant la propriété de provoquer chez l'homme un état d'excitation analogue à celui des malades hallucinés et dont l'étude chez l'animal se trouve fortement entravée par l'absence de critères ayant la valeur d'un état hallucinatoire.

C'est dans l'intention de trouver de tels critères que j'ai entrepris la présente étude.

Ayant observé chez le cobaye l'action du diéthylamide de l'acide lysergique sur le réflexe conditionné de fuite, j'ai constaté que cette substance, connue pour ses effets hallucinogènes chez l'homme, ne supprimait pas le réflexe conditionné de fuite, mais que, au contraire, elle en modifiait la nature. L'animal, au lieu de fuir de son compartiment dans le compartiment voisin en entendant le signal sonore, manifestait un état d'affolement et de confusion, en courant en tous sens dans son propre compartiment et en tournant sans cesse sur place, et ceci aussi longtemps que durait le signal sonore.

(*) Communication présentée à la séance du 18 Mars 1970 de la Société française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Activité hallucinogène.

La méthode que j'ai employée est celle que j'ai décrite en 1934 avec la cage construite par WARNER pour étudier un problème relatif à l'apprentissage du rat et que j'ai utilisée alors pour la première fois dans mes études psychopharmacologiques chez l'animal (SIVADJIAN, 1934).

Le principe de la méthode étant bien connu, j'insiste seulement sur ce fait capital que, dans le procédé de mon travail, tout automatisme est exclu. L'observateur suit de près le comportement de chaque animal et règle sa conduite selon ce comportement. Afin de se rendre exactement compte de l'état psychique d'un patient, un psychiatre ne peut pas agir autrement, sinon qu'en examinant avec soin son malade, et en lui posant des questions, et non pas en le confiant à un instrument enregistreur.

L'animal étant dressé à sauter d'un compartiment de la cage à l'autre et à éviter ainsi un choc électrique dès qu'il entend retentir le signal sonore, la durée de ce signal n'est pas fixée une fois pour toutes d'une façon automatique, mais elle est réglée en fonction des manifestations de l'état psychique de l'animal. Lorsque celui-ci se trouve dans son état normal après son dressage, il réagit très vite à l'excitant sonore et se presse pour changer de compartiment ; mais quand il se trouve sous l'influence d'un hallucinogène, son comportement évolue d'une façon très rapide ; le temps de réaction étant devenu plus long, il faudra faire fonctionner le signal sonore plus longtemps qu'avant le traitement. Si l'animal se trouve hésitant ou en état de confusion et se dirige à droite et à gauche à la recherche d'une issue, il faut, non seulement prolonger le signal sonore, mais encore le rendre plus pressant, en l'arrêtant parfois et le recommençant tout de suite après avec insistance. Quant à l'excitant douloureux, on l'obtient en envoyant dans les pattes de l'animal de très brefs chocs électriques.

Action sur la sudation.

Pour mettre en évidence l'effet du LSD-25 sur les nerfs qui commandent la sécrétion sudorale, j'ai fait agir d'abord une substance anhidrotique et arrêté la transpiration. L'activité du LSD-25 sur la sécrétion sudorale se manifeste alors par la reprise de la transpiration. L'agent anhidrotique utilisé est l'iodométhylate de 2.2-(diphényl-4-diisopropyl-aminobutyramide) ou Priamide, employé à la dose de 30 mg/kg chez la souris en injection intrapéritonéale. Le LSD-25 a été administré aussi par la même voie et à la dose de 2.5 mg par kg (SIVADJIAN, VAUTRIN).

Dans ces études, j'ai suivi deux procédés différents. Dans le premier, on obtient d'abord l'arrêt de la transpiration par l'injection du Priamide et, lorsque l'on constate cet arrêt, on provoque la reprise de la transpiration en faisant intervenir le LSD.

Dans le second procédé, une partie des souris reçoit successivement le Priamide et le LSD, tandis que l'autre partie ne reçoit que le Priamide. Un quart d'heure plus tard, en enregistrant la transpiration, on constate que les souris traitées par le LSD continuent à transpirer, tandis que celles qui n'ont reçu que le Priamide, ne transpirent plus (*Fig. 1 et 2*).

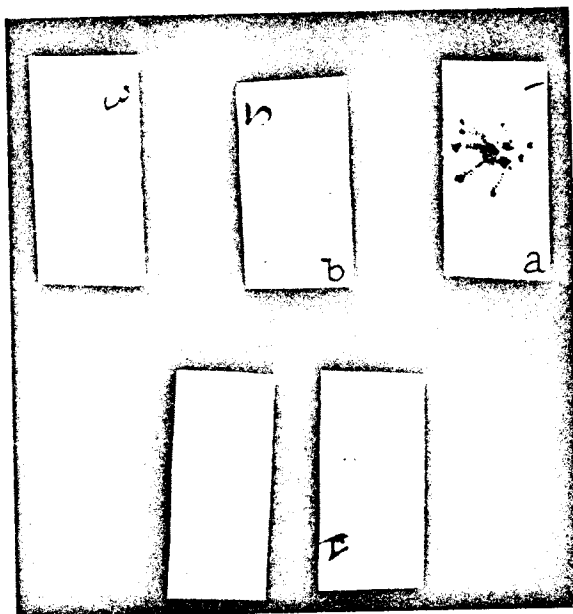


FIG. 1. — Arrêt de la transpiration de la souris après traitement par le Priamide.
a) La transpiration normale de l'animal, avant le traitement. b) Arrêt de la transpiration 20 mn après le traitement par le LSD. On constate l'absence de transpiration pendant toute la durée de l'expérience.

La recherche de l'effet du LSD sur la transpiration chez la souris et le rat a été réalisée avec la technique hygrophotographique (SIVADJIAN, VAUTRIN).

Le morceau du film, préalablement noirci par exposition à la lumière, est fixé transversalement sur une bande de ruban adhésif en formant une croix (*Fig. 3*). On immobilise ensuite la souris en l'attrapant fortement avec le pouce et l'index de la main gauche par la peau de la nuque et en serrant la queue entre l'annulaire et l'émittance thénar. Puis, avec la main droite, on applique le film à la face plantaire bien étalée de la patte arrière droite de l'animal, on rabat le ruban adhésif sur la patte de façon à placer celle-ci entre

le ruban et le film (*Fig. 4*) et l'on tient ainsi pendant deux minutes la patte bien serrée entre le pouce et l'index de la main droite.

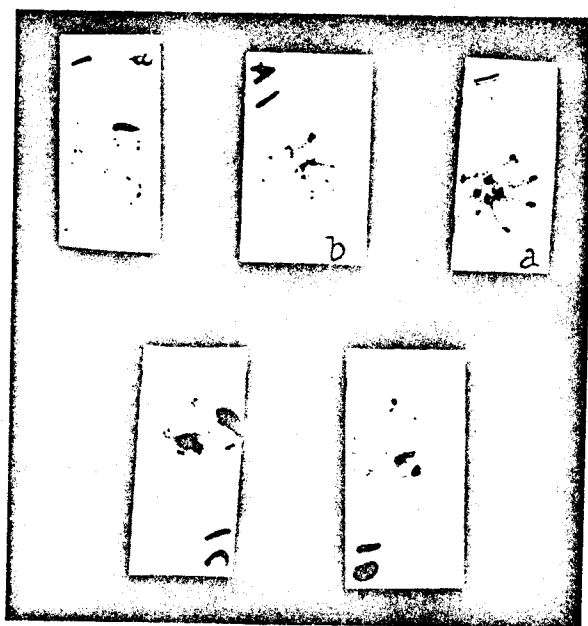


FIG. 2. — Suppression de l'arrêt sous l'influence du LSD. a) La transpiration de la souris normale. b) La transpiration 20 mn après les deux injections successives de Priamide et de LSD. On constate une légère diminution, mais jamais la suppression totale, les enregistrements ayant été faits à des intervalles de 20 mn.

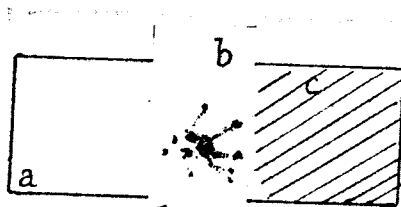


FIG. 3. — La préparation du film hygrophotographique à être placé à la face plantaire de la patte. a) Ruban adhésif. b) Film. c) Partie du ruban à abattre.

L'injection des produits se pratique aussi avec la main droite par voie intrapéritonéale.

deux minutes
à main droite.

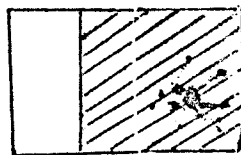


FIG. 4. — La mise en place du film.

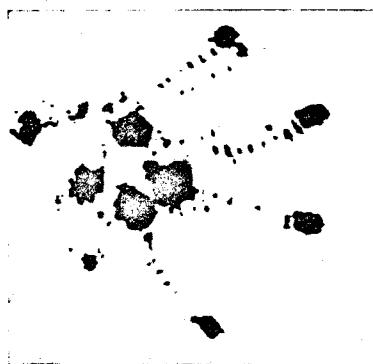


FIG. 5. — La transpiration normale de la souris, celle de la fig. 2 a, agrandie 11 fois.



FIG. 6. — La transpiration de la souris, après traitement successif par le Priamide et le LSD. Fig 2 b, agrandie 11 fois.

La transpiration de
jections successives
n, mais jamais la
intervalles de 20 mn.

re placé à la face
ruban à abattre.

main droite par

Avant d'administrer le produit à essayer, on enregistre d'abord sur un film la transpiration normale de l'animal, puis on lui pratique l'injection. Il suffit ensuite de vérifier toutes les 15-20 minutes l'état de l'activité des glandes sudoripares par de nouveaux enregistrements de la transpiration.

RÉSULTATS

Activité hallucinogène.

Dans une note antérieure, j'ai décrit le déroulement chronologique des manifestations dues au traitement du cobaye par le diéthylamide de l'acide lysergique (SIVADJIAN, 1969).

Dès que l'injection sous-cutanée du produit (0.25 mg/kg) est terminée, l'animal commence à se gratter au museau ou à l'abdomen et à mordre les parties saillantes de la cage. Il tousse en même temps, une ou deux fois le plus souvent. L'animal renifle aussi fréquemment. D'autre part, il est très agité ; il tourne et retourne plusieurs fois sur place et passe, à un rythme accéléré, d'un compartiment à l'autre, sans motif. Pendant cette période d'agitation, si l'on fait retentir le signal sonore, l'animal se montre affolé ; il s'avance vers la barrière de séparation, puis recule, fait plusieurs tours sur place, avant de se décider à sauter. Parfois il s'arrête après ces tours, mais cette absence du saut final indique, non pas l'abolition du réflexe, mais le changement de sa nature. Le réflexe conditionné, aux doses modérées, conserve son caractère confusionnel et ne disparaît jamais.

Avec une dose de LSD deux fois plus élevée (0.50 mg/kg), ou avec la dose triple (0.75 mg/kg), la tête de l'animal commence à avoir des secousses isolées, mais fréquentes. Ces secousses sont encore plus brutales et plus rapprochées avec la dose triple, mais elles manquent quand on ne dépasse pas la dose hallucinogène de 0.25 mg/kg. D'ailleurs, elles ne durent qu'une dizaine ou quinzaine de minutes, après quoi l'animal reste tranquille dans son coin et ne cherche plus à passer dans le compartiment voisin sans motif.

A la description des réactions que j'ai donnée dans la note préliminaire (SIVADJIAN, 1969), je peux ajouter les cas caractéristiques suivants :

Dans le premier cas, il s'agit d'un cobaye de 450 g (tous les animaux sont du sexe mâle) qui a reçu deux ampoules, c'est-à-dire, deux ml de solution de LSD-25 à 0.1 mg par ml. Dix minutes après ce traitement, dès que le signal sonore se met à retentir, l'animal commence un mouvement giratoire sur place ; parfois il met ses pattes avant sur la barrière de séparation des deux compartiments, puis il retire et recommence son mouvement giratoire, sans jamais passer dans le compartiment voisin et ce mouvement continue tant que dure le signal sonore.

Deux jours plus tard, l'animal ayant été soumis aux mêmes épreuves, réagit exactement comme la première fois. Signalons qu'il s'agit ici d'un sujet exceptionnel, car la durée de son apprentissage a été extrêmement courte, une heure et demie exactement au total, à raison d'une séance quotidienne d'un quart d'heure, pendant 5 jours.

Le second cas est encore plus remarquable. C'est celui d'un cobaye pesant 310 g. Arrivé le matin même au laboratoire, avec un lot de 4 cobayes, il a été placé, comme d'habitude, dans la cage pour être soumis au dressage. Mais dès que le signal sonore a retenti, l'animal a réagi comme s'il avait déjà subi l'apprentissage, en courant à droite et à gauche et en sautant dans le compartiment voisin de la cage qu'il ne connaissait pas. Ce comportement s'est reproduit une dizaine de fois, puis il a cessé de réagir. C'est alors que j'ai pu commencer son apprentissage qui n'a duré d'ailleurs que 45 minutes, à raison d'une séance de 15 minutes par jour, pendant 3 jours. Traité par une dose de 0.32 mg/kg (une ampoule à 0.1 mg/ml) de LSD, le cobaye commence à avoir de violentes secousses de la tête. Au signal sonore, il est pris de panique ; il tourne sur place, il se met sur la barrière de séparation, puis il se retire, mais ne la traverse jamais.

Sur un lot de 11 cobayes, j'ai fait 23 expériences, dont voici les résultats : avec la dose de 0.25 mg/kg, l'effet le plus constant est la toux qui ne manque presque jamais et qui est très précoce. Le réflexe de grattage a été observé 16 fois, confusion et affolement, avec course désordonnée 22 fois, tentatives pour mordre 11 fois, changement de compartiment sans motif, 12 fois. Tous ces phénomènes se déclenchent en même temps et cessent brusquement, lorsque l'animal, une fois calmé, reste blotti dans un coin de la cage.

Avec un ancien échantillon de LSD, datant de 1962 (*), j'ai fait cinq expériences sur un lot de 4 cobayes, avec les résultats suivants : réflexe de grattage 5 fois, tentatives pour mordre 2 fois, changement de compartiment sans motif, 2 fois, confusion et affolement, avec course désordonnée, 4 fois. Ces résultats indiquent que l'activité du LSD-25, en vieillissant, n'a pratiquement pas changé, mais qu'elle a subi une légère diminution, car ces effets ont été obtenus avec des doses deux fois plus élevées.

Action sur la transpiration.

Dès que les souris ont été traitées par l'administration successive du Priamide et du LSD, elles commencent à s'agiter d'une façon intense et sont prises d'un tremblement continu. Cet état ne dure qu'une vingtaine de minutes, après quoi les animaux restent tranquilles ou ne présentent plus que des secousses sporadiques des membres.

(*) Je remercie les laboratoires SANDOR, S.A., qui m'ont fourni le LSD-25.

Quant à la transpiration, celle-ci, très abondante chez l'animal à l'état normal (*Fig. 1 a, 2 a, 5*), disparaît chez l'animal traité seulement par le Priamide (*Fig. 1*) et cette absence de transpiration, pour la dose choisie, dure plus d'une heure. Par contre, si l'administration du Priamide a été suivie, aussitôt après, par celle du LSD, la transpiration, bien qu'affaiblie, ne disparaît jamais d'une façon totale (*Fig. 2, 6*). Si l'on a déjà provoqué l'arrêt de la transpiration par une injection de Priamide faite 15 min. plus tôt, l'administration du LSD entraîne la reprise de cette transpiration.

Chez le rat, l'anesthésie arrête la transpiration qui ne se manifeste pas de nouveau, lorsqu'on traite l'animal anesthésié à l'éther par une injection intrapéritonéale de LSD (0,1 mg par animal).

BIBLIOGRAPHIE

- SIVADJIAN (J.). — Etude pharmacologique d'un réflexe conditionné. *C. R. Acad. Sci.*, 1934, 199, 884.
- SIVADJIAN (J.). — Hygrophotographische Untersuchungen kosmetischer Mittel, insbesondere antihidrotika. *Parfümerie und Kosmetik*, 1965, 46, 162.
- SIVADJIAN (J.). — L'action de la mescaline et du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le comportement du cobaye. *C. R. Acad. Sci.*, 1969, 268 D, 984.
- SIVADJIAN (J.), VAUTRIN (M.) et VAUTRIN-MATGE (M^{me} H.). — Etudes neurophysiologiques sur la sécrétion sudorale. Introduction à l'hydropharmacologie. *Thérapie*, 1965, 20, 1389-1402.
- SIVADJIAN (J.), VAUTRIN (M.) et MATGE (H.). — Studies on the cholinergic and anticholinergic effects by hygrophotographic technique. *Hydropharmacology of Priamide. Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1965, 153, 359-366.

RÉSUMÉ

Le cobaye, placé dans une cage de conditionnement et traité par 0,25 mg/kg de LSD-25 (sous-cutanée), commence à se gratter, à mordre la cage et à tousser. Il fait de fréquents passages spontanés d'un compartiment à l'autre, mais dès qu'il entend le signal sonore, il s'affole et fait plusieurs tours sur place, s'avance vers la barrière, puis recule, avant de changer de compartiment. Parfois il s'arrête sans sauter, après ces mouvements précipités. Le LSD, à cette dose, ne supprime donc pas le réflexe conditionné de fuite, mais il en modifie la nature, le saut final pouvant être précédé d'une course désordonnée sur place ou simplement remplacée par elle. Chez la Souris, le LSD provoque la reprise de la sudation arrêtée par un anhidrotique.

SUMMARY

Guinea pigs, placed in a conditioning box and treated with 0.25 mg/kg of lysergic acid diethylamide (LSD-25) scratch their abdomen or their snout, bite the protruding parts of the box, cough one or twice, and sniffle. The animals turn around several times in their compartment and perform frequent spontaneous passages from one compartment to the other, but, as soon as they hear the sound signal, they panic and turn around and around several times, advance towards the barrier, then step back, before changing the compartment. They sometimes remain in place after these precipitated movements. LSD at this dosage, therefore, does not suppress the conditioned reflex, but modifies its nature, the final jumping being preceded by a disordered and precipitated running in place or simply replaced by it. At high dosages (0.50 and 0.75 mg/kg), it causes headjerking. LSD-25 displays a sudorific action on the sweat secretion, suppressed with an anhidrotic.