

PHARMACODYNAMIE. — *Effets de la mescaline et du lysergide sur les réponses mécaniques des organes isolés de Rat aux catécholamines et rôle des échanges de calcium dans ces phénomènes.* Note (*) de **Guillaume Valette** et **Marie-France Leclair**, présentée par M. Maurice-Marie Janot.

Sur le canal déférent isolé de Rat les effets contracturants de la noradrénaline et de la dopamine sont exaltés par la mescaline (23 μ M) et diminués par le lysergide (15 μ M). Sur le duodénum de Rat préalablement décalcifié, l'effet hypertonique de la recalcification est modifié également en sens opposé par les deux agonistes. En revanche, la mescaline, de même que le lysergide, accroissent la chute de tonus qui est produite par la décalcification du duodénum isolé.

On isolated Rat was deferens the contracting responses of noradrenaline and dopamine are increased by mescaline (23 μ M) and decreased by lysergide (15 μ M). Similarly, on isolated Rat duodenum previously decalcified the hypertonic responses of recalcification are modified in the opposite direction by the two agonists. On the other hand, mescaline such as lysergide increase the fall of tonus which ensues the decalcification of isolated duodenum.

Les résultats de nos précédentes Notes concernant l'étude des effets de la cocaïne et des alcaloïdes du *Tabernanthe iboga* H. Bn. sur les réponses du canal déférent isolé de Rat aux catécholamines et sur celles du duodénum isolé de Rat aux échanges de calcium nous ont conduits à considérer le cas de deux autres composés doués de propriétés hallucinogènes, la mescaline et le lysergide. En effet, l'ibogaïne et la tabernanthine qui provoquent un accroissement des réponses contracturantes de l'organe à la noradrénaline et à la dopamine déterminent d'autre part sur le duodénum de Rat une exaltation de l'élévation de tonus qui se produit lors de la recalcification d'un organe préalablement décalcifié au contact d'un liquide sans calcium additionné d'EDTA; de plus, il a été observé que la chute de tonus que manifeste l'organe isolé soumis à la décalcification est amplifiée par l'effet de l'ibogaïne de manière assez prolongée mais réversible dans les conditions expérimentales utilisées.

Il était dès lors permis de se demander si d'autres composés à action hallucinogène révéleraient la même activité potentialisante à l'égard des catécholamines et produiraient, au sein des organes isolés, des modifications analogues dans les transferts de calcium.

Dans cette Note sont exposés les résultats obtenus au moyen de la mescaline, alcaloïde du Peyotl, et du lysergide (LSD 25) qui, du point de vue de leurs propriétés hallucinogènes se rapprochent de la cocaïne et des alcaloïdes du *Tabernanthe iboga* précédemment étudiés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES. — Les expériences ont été effectuées respectivement sur le canal déférent isolé de Rat et sur le duodénum isolé du même animal en utilisant les techniques précédemment décrites.

Les décalcifications des organes ont été réalisées par un séjour de 30 mn dans du liquide de Tyrode dépourvu de sel de calcium et additionné d'EDTA (0,04 mM).

Les réponses mécaniques des organes isolés sont enregistrées au moyen d'un transducteur isométrique et exprimées en grammes. Pour chaque concentration de catécholamine ou de chlorure de calcium utilisée en l'absence ou en présence de l'agent hallucinogène, les résultats sont exprimés par la moyenne d'au moins sept expériences, chaque moyenne étant affectée de son écart S.E.

RÉSULTATS. — 1. *Expériences sur le canal déférent de Rat.* — La mescaline à la concentration de 23 μ M ne provoque par elle-même aucun effet sur le canal déférent de Rat, mais en présence de doses croissantes de noradrénaline ou de dopamine, on constate que les

effets contractiles de ces amines accusent un accroissement d'amplitude. Cet effet de potentialisation (*fig. 1 et 2*) se montre significatif pour les concentrations en amines inférieures à 20 μM .

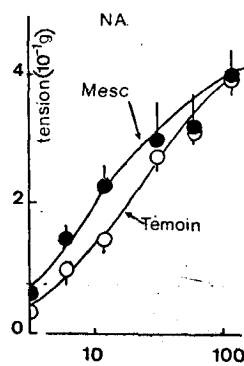


Fig. 1

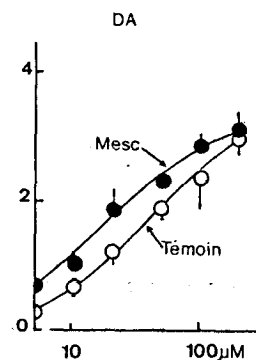


Fig. 2

Fig. 1 et 2. — Action de la mescaline (23 μM) sur les réponses contractiles du canal déférent isolé de Rat à différentes concentrations de noradrénaline (NA) et de dopamine (DA). ○ courbes témoin, ● courbes obtenues en présence de mescaline.

Avec le lysergide à la concentration de 15 μM , il a été observé au contraire un effet d'antagonisme à l'égard des réponses des deux catécholamines, effet plus intense sans le cas de la dopamine que dans le cas de la noradrénaline (*fig. 3 et 4*). A l'opposé des nombreux travaux tendant à démontrer les effets antagonistes du lysergide à l'égard de la sérotonine, l'étude des effets conjugués du lysergide et des catécholamines n'a suscité que des recherches peu nombreuses dont les résultats vont plutôt dans le sens d'une potentialisation.

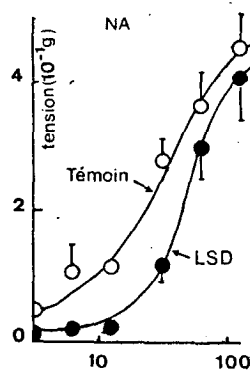


Fig. 3

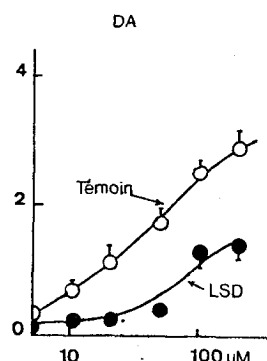


Fig. 4

Fig. 3 et 4. — Action du lysergide (15 μM) sur les réponses contractiles du canal déférent isolé de Rat à différentes concentrations de noradrénaline (NA) et de dopamine (DA). ○ courbes témoin, ● courbes obtenues en présence de lysergide.

2. *Expériences sur le duodénum isolé de Rat.* — (a) *Recalcification.* — A la concentration de 23 μM , la mescaline exerce une action contracturante sur le duodénum isolé et décalcifié, mais en présence de doses croissantes de calcium ajoutées dans le bain, les élévations de tonus observées accusent un accroissement d'amplitude qui ne résulte pas seulement de l'addition des effets propres de la mescaline et de ceux des ions calcium ajoutés, mais traduit un effet de potentialisation. La figure 5 montre que pour toutes les doses d'ions calcium utilisées, les différences entre les amplitudes des contractions obtenues en présence et en l'absence de

mescaline sont hautement significatives ($P=0,001$). Toutefois la valeur de la potentialisation maximale ($51,22 \pm 7,6$) est nettement inférieure à celle qui a été observée précédemment pour l'ibogaïne (148 ± 40) et la tabernanthine (115 ± 24).

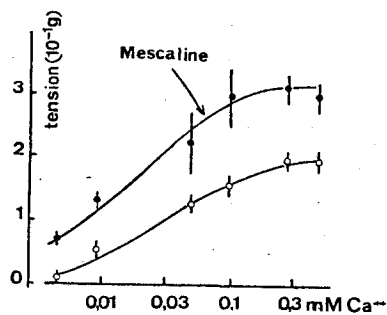


Fig. 5

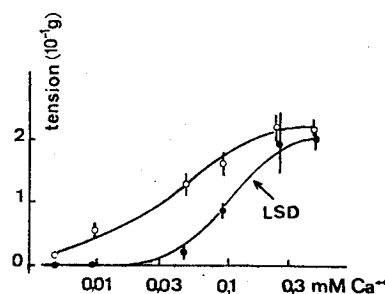


Fig. 6

Fig. 5. — Action de la mescaline ($23 \mu\text{M}$) sur les réponses contractiles du duodénum isolé et décalcifié de Rat mis en présence de différentes concentrations d'ions Ca^{++} .

Fig. 6. — Action du lysergide ($3 \mu\text{M}$) sur les réponses contractiles du duodénum isolé et décalcifié de Rat mis en présence de différentes concentrations d'ions Ca^{++} .

Le lysergide étudié dans les mêmes conditions à la concentration de $3 \mu\text{M}$ fournit des résultats opposés, c'est-à-dire un effet antagoniste sur les élévations de tonus produites par toutes les doses d'ions calcium utilisées, cet effet étant significatif ($P=0,001$) pour toutes les concentrations en ions calcium inférieures à $0,9 \text{ mM}$ (fig. 6).

(b) *Décalcification*. — A la concentration de $23 \mu\text{M}$ la mescaline provoque une très nette accélération de la chute de tonus de l'organe provoquée par la décalcification. Cette chute atteint en effet en 2 mn un accroissement moyen de $119,7 \pm 11,0\%$ (fig. 7).

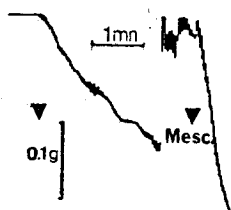


Fig. 7

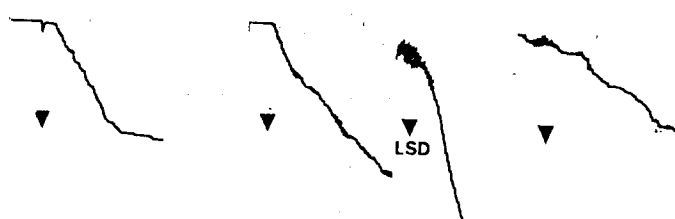


Fig. 8

Fig. 7 et 8. — Chutes de tension observées sur le duodénum isolé de Rat soumis à des décalcifications par l'EDTA introduit seul ou additionné soit de mescaline ($23 \mu\text{M}$), soit de lysergide ($30 \mu\text{M}$). Les signes ▼ marquent l'afflux de liquide décalcifiant dans le bain.

Le lysergide, à la concentration de $30 \mu\text{M}$, accélère et amplifie également la chute accusée par l'organe lors de la décalcification, l'accroissement moyen de cette chute étant de $117,4 \pm 29,2\%$ (fig. 8). Nous voyons donc se manifester ici une activité sensiblement égale des deux composés étudiés sur les réponses à la décalcification du duodénum isolé.

CONCLUSIONS. — Il ressort des résultats qui viennent d'être exposés que les actions respectives de la mescaline et du lysergide sur les phénomènes étudiés diffèrent notablement.

I. L'effet contracturant exercé par les catécholamines (noradrénaline et dopamine) sur le canal déférent de Rat est potentialisé de façon modérée par la mescaline, mais antagonisé au contraire par le lysergide.

2. Les réponses motrices à la recalcification du duodénum isolé et préalablement décalcifié de Rat sont potentialisées en présence de mescaline, à un degré moindre toutefois qu'en présence de l'ibogaïne et de la tabernanthine étudiées précédemment.

A l'inverse de ces effets de potentialisation, le lysergide exerce un effet antagoniste à l'égard de l'accroissement de tonus provoqué par la recalcification de l'organe.

On constate donc un parallélisme entre les effets exercés respectivement par la mescaline et par le lysergide d'une part sur la réactivité du canal déférent aux catécholamines et d'autre part sur la réactivité du duodénum à la recalcification, et il est légitime d'imputer aux effets sur les échanges de calcium les modifications provoquées par ces deux composés hallucinogènes sur les réponses du canal déférent aux catécholamines.

Les réponses motrices du duodénum isolé de Rat à la décalcification caractérisées par une chute de tonus ont leur intensité et leur vitesse accrue aussi bien en présence de mescaline qu'en présence de lysergide.

En dépit de cette seule similitude, on peut dire que les effets du lysergide sur les organes isolés, soit à l'égard des réponses aux catécholamines, soit à l'égard des réponses motrices consécutives à la recalcification des organes préalablement décalcifiés s'éloignent nettement des effets des autres composés hallucinogènes étudiés, à savoir la cocaïne, la mescaline et les alcaloïdes de l'Iboga.

Les laboratoires Rhône-Poulenc et les laboratoires Sandoz nous ont procuré la mescaline et le lysergide utilisés pour ce travail.

(*) Séance du 16 octobre 1978.

(¹) G. VALETTE et M. F. LECLAIR, *Comptes rendus*, 281. série D, 1975, p. 949.

(²) G. VALETTE et M. F. LECLAIR, *Comptes rendus*, 285. série D, 1977, p. 591.

(³) G. VALETTE et M. F. LECLAIR, *Comptes rendus*, 285. série D, 1977, P. 1147.

Laboratoire de Pharmacodynamie,
Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques,
Équipe de Recherche associée au C.N.R.S., n° 627,
rue Jean-Baptiste-Clément, 92290 Châtenay-Malabry.