

Action de la psilocybine sur le comportement d'un cercopithecinae papio-papio

F. BERMOND et J. BERT

Laboratoire de Neuro-Biologie Faculté de Médecine, Dakar

Reçu le 27 Juin, 1968

Version définitive: 4 Novembre 1968

The Effect of Psilocybin on the Behavior of the Cercopithecinae Papiopapio

Summary. The effect of Psilocybin on the behavior of the baboon Papiopapio has been studied.

Animal watchfulness, as estimated from the E.E.G., is enhanced within the first five minutes after injection and then is not further modified.

Psilocybin induces a decrease of spontaneous motility.

Conversely, the frequency of eye movements is considerably increased.

This pattern might be explained by alterations of visual perception.

Key-Words: Psychopharmacology — Hallucinogens — Drug Effects — Behavior Exploratory — Monkeys.

Certaines corrélations ont été établies entre le pouvoir hallucinogène d'une drogue chez l'Homme et son action sur le comportement de l'animal: chez le Lapin et la Souris par JACOB et al. (1962) et par JACOB et LAFILLE (1963), chez la Souris par CORNE et PICKERING (1967).

Dans un précédent article (BERMOND et coll., 1967) nous avons montré une action spécifique de la Psilocybine (HOFMANN, 1961) sur le cortex visuel primaire du Cercopithecinae Papio-papio. Ce travail a pour but d'étudier son action sur le comportement de l'animal.

Outre le comportement moteur spontané, l'analyse de l'E.E.G. du babouin en contention, antérieurement étudié par BERT et COLLOMB (1963, 1964, 1965) permettra d'apprécier de façon très précise, la vigilance de l'animal.

Méthode

Deux types d'expériences ont été réalisées sur des femelles adultes de 10 kg environ.

1. Sur l'animal pouvant se déplacer

Le comportement moteur spontané a été étudié sur 9 animaux.

Le singe est attaché avec une très longue chaîne au centre d'un espace de 160 m², la longueur de la chaîne permettant l'exploration complète du terrain. Celui-ci est divisé en carrés de 1,25 m de côté et l'on note:

l'emplacement et la durée des périodes en position assise, les déplacements de l'animal d'un carré à l'autre, ainsi que toutes manifestations particulières; l'observation dure une heure.

L'animal, sans qu'il soit détaché, est ensuite attrapé, placé dans une chaise de contention afin de permettre une injection I.V. de 3 mg de Psilocybine (Laboratoire Sandoz = Indocybin CY 39). Dès l'injection terminée, la chaise est ouverte, l'animal s'en dégage spontanément et immédiatement. L'expérience se poursuit alors jusqu'au retour à un comportement normal.

Quelques expériences ont été pratiquées, avec une injection I.V. de sérum physiologique; la capture de l'animal au cours de l'expérience ne provoque pas de réactions durables de l'animal.

2. Sur l'animal en contention

Les animaux subissent, 8 jours avant l'expérience, une implantation chirurgicale d'électrodes. Celles-ci sont placées sur le cortex au niveau des régions occipitales, pariétales et du vertex.

L'animal est placé dans une chaise de contention et l'on enregistre l'E.E.G. d'une part et les mouvements oculaires d'autre part, à l'aide de deux électrodes sous cutanées placées à un demi-centimètre de l'angle externe de chaque oeil.

L'enregistrement se fait pendant 2 heures, l'animal recevant une injection de 3 mg de Psilocybine à la fin de la première heure.

20 expériences ont été réalisées sur 9 animaux.

Pour éviter que s'établisse une tolérance à la drogue, comme l'ont constaté JARVIK et CHOROVER (1960) chez le Singe et ISBELL et al. (1955—1961) chez l'Homme, un intervalle minimum de une semaine sépare toujours deux expériences.

Les tracés sont ensuite étudiés et l'on détermine :

le nombre de mouvements oculaires,

l'importance des périodes à tracé synchronisé par rapport aux périodes à tracé désynchronisé.

Résultats

1. Etude du comportement

Avant l'injection, l'animal explore la totalité du terrain, se déplace rapidement, court, tire sur sa chaîne fréquemment et essaie de se détacher; les périodes en position assise sont assez courtes.

La Psilocybine provoque une diminution immédiate de l'activité spontanée; pendant 30 min, la fréquence des déplacements est presque nulle (Fig. 1), l'animal reste assis pendant des périodes beaucoup plus

Fi
longue-
ments
ments
tient. C
montran
vant du
bouche
Ces
fréquent
30 selon

La
param
5 min.
Per
provo
durée
puisque
ment
Si
synchr
signifi

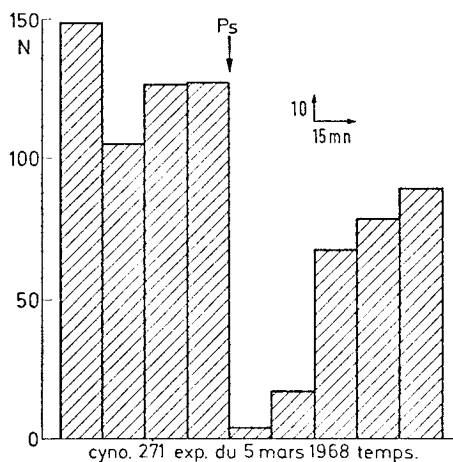


Fig. 1. Influence de la Psilocybine sur l'activité spontanée de l'animal.
N = fréquence des déplacements

longues (des stations assises de 10—15 mn sont fréquentes). Ses mouvements sont plus lents, l'animal ne court plus. Ses mains ont des mouvements maladroits, ne réussissant plus à attraper la chaîne qui le maintient. Cependant, l'animal présente toujours des réactions de défense montrant une conservation de la force musculaire; il reste vigilant, suivant du regard ce qui l'entoure. Il baille souvent, ouvre et ferme la bouche en passant la langue sur les lèvres.

Ces effets sont absolument réversibles; à partir de la 30ème min, la fréquence des déplacements augmente (Fig. 1) et après 1 heure ou 1 h 30 selon les animaux, elle est normale.

2. Vigilance

La Psilocybine ne provoque aucune modification des rythmes. Le paramètre utilisé est la durée des périodes à tracé synchronisé pendant 5 min.

Pendant les 5 premières minutes suivant l'injection, la Psilocybine provoque une diminution hautement significative (au seuil .001) de la durée des phases synchronisées: $t = 5.3$. Cette action est très brève puisque de la 5ème à la 10ème minute la différence n'est plus statistiquement significative: $t = 1.7$.

Si l'on compare pendant une heure la durée moyenne des phases synchronisées avec et sans drogue, aucune différence statistiquement significative n'est observée: $t = 0.84$.

3. Mouvements oculaires = m.o.

Dès l'injection, la fréquence et l'amplitude des mouvements oculaires augmentent considérablement (Fig. 2).

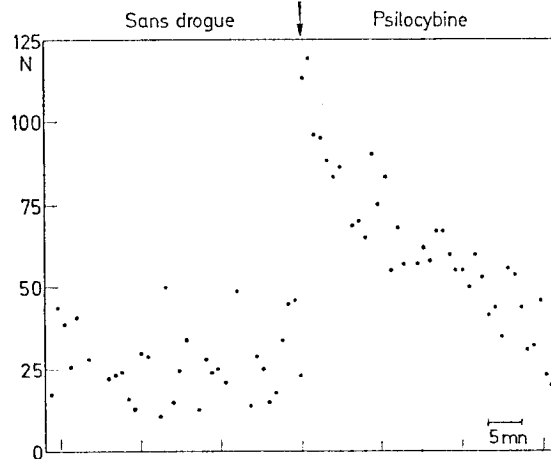


Fig. 2. Influence de la Psilocybine sur la fréquence des mouvements oculaires. Cyno 238. Expér. du 6 novembre 1967. Chaque point représente le nombre de m.o. par minute

L'étude statistique est faite sur le nombre de mouvements oculaires pendant 5 min (Tableau).

Tableau. Action de la Psilocybine sur la fréquence des mouvements oculaires (m.o.) (moyennes établies à partir de 20 expériences)

	nombre m.o. pen- dant 5 mn Sans Drogue	Nombre m.o. sous Psilocybine			
		de 0 à la 5ème mn après l'injection	de la 5è à la 10è mn après l'injection	de la 10è à la 15è mn après l'injection	de la 35è à la 40è mn après l'injection
m = moyenne	217	461	350	286	223
s = écart type	77	106	100	117	85
intervalle de confiance de la moyenne	182-252	411-511	301-399	229-343	166-280

Pendant les 10 premières minutes suivant l'injection, l'augmentation de la fréquence des mouvements oculaires est hautement significative (au seuil .001).

$t = 8,35$ de 0 à la 5ème minute après l'injection.

$t = 4,69$ de la 5ème à la 10ème minute après l'injection.

La dur.
10ème min
trôle, chez
minute, av
tous les an
40ème min

Cet eff
l'E.E.G. p
mouvemen
sans drogu

L'actio
papiro est
genres de
élevées (10
sante de l

EVARTS
le babouin
portement
une ataxie

Il est à
tracé E.E.G.
été observé
EVARTS (19
BRADLEY
LEY et EL
(1953) no

En ce
résultats

Chez
de 1-2 m
de 4-5 m
les résult
voisins d
injection
immédiat
reprénd

Chez
désynchr
en inject
modificat

its oculaires

La durée de cet effet est variable; chez certains animaux, dès la 10ème minute, l'oculogramme est redevenu identique au tracé de contrôle, chez d'autres, l'effet diminue progressivement. Vers la 40ème minute, avec la dose utilisée, l'effet de la Psilocybine est terminé chez tous les animaux ($t = 0,77$ pour la période comprise entre la 35ème et la 40ème minute).

Cet effet est sans relation avec la désynchronisation passagère de l'E.E.G. puisque celle-ci ne dure que 5 min. De plus, la fréquence des mouvements oculaires sous Psilocybine est supérieure à celle observée sans drogue au cours de périodes à tracé entièrement désynchronisé.

Discussion

L'action de la Psilocybine sur le comportement du babouin *Papio-papio* est comparable à celle observée par divers auteurs chez d'autres genres de *cercopithecinae*. CERLETTI (1959), bien qu'à des doses plus élevées (10 mg/kg) décrit chez le Singe une action sédative et tranquillisante de la Psilocybine sur le comportement.

nts oculaires.
le nombre de

EVARTS (1956) chez le *Macaca mulatta* et LAGUTINA et al. (1964) chez le babouin (*Papio hamadryas*) étudient les effets du L.S.D. sur le comportement et notent également une réduction de l'activité motrice et une ataxie malgré la conservation de la force musculaire.

its oculaires

Il est également admis que le L.S.D. provoque une modification du tracé E.E.G. avec apparition d'un tracé de type désynchronisé; ceci a été observé par de nombreux auteurs chez divers animaux: chez le Lapin: EVARTS (1957), KHAZAN et D. McCASH (1965), LONGO (1967); chez le Chat: BRADLEY (1957); chez le Singe: DOMINO (1960); chez l'Homme: BRADLEY et ELKES (1953), FINK (1963), RINKEL et al. (1952) et GASTAUT et al. (1953) notent une accélération du rythme α variant entre 0,5 et 4 c/s.

ulaires (m.o.)

En ce qui concerne l'action de la Psilocybine sur le tracé E.E.G., les résultats sont plus variables.

de la 35è à
la 40è mn
après
l'injection

Chez le Lapin curarisé, CERLETTI (1959) note qu'une injection I.V. de 1—2 mg/kg de Psilocybine provoque un rythme régulier de bas voltage de 4—5 c/s avec disparition des ondes lentes et des fuseaux. Par contre, les résultats de LONGO (1967) obtenus également chez le Lapin, sont voisins de ceux observés chez le Cynocéphale *Papio-papio*, puisque une injection de 1 mg/kg de Psilocybine provoque une désynchronisation immédiate mais très passagère du tracé E.E.G. qui, dès la 5ème minute, reprend un aspect synchronisé.

223

85

166—280

ugmentation
significative

Chez le Chat, FONSECA et al. (1965) observent le plus souvent une désynchronisation du tracé sous l'action de 0,15 mg/kg de Psilocybine en injection intrapéritonéale; cependant, dans quelques cas, aucune modification n'est observée.

Une désynchronisation du tracé est également décrite par KOLARIK et al. (1966) chez l'Homme.

L'action des drogues psychotropes (Psilocybine, L.S.D., Mescaline) sur le nystagmus physiologique a été étudiée chez l'Homme. HEBBARD et FISHER (1966) constatent une augmentation de la fréquence des mouvements oculaires de façon constante.

Chez le *Papio-papio*, l'étude des effets de la Psilocybine sur les 3 paramètres E.E.G., motricité spontanée et mouvements oculaires, permet de distinguer deux phases:

une première phase de courte durée, 5 min environ, avec désynchronisation de l'E.E.G. traduisant une augmentation de la vigilance et s'accompagnant d'une augmentation de la fréquence des mouvements oculaires avec réduction de la motricité spontanée de l'animal.

une deuxième phase beaucoup plus durable pendant laquelle l'E.E.G. présente les mêmes variations qu'avant l'injection mais avec persistance de l'augmentation de la fréquence des mouvements oculaires et de la réduction de la motricité spontanée.

Deux hypothèses peuvent être invoquées pour expliquer ces manifestations:

soit une action directe de la Psilocybine sur les systèmes d'intégration motrice, ce qui paraît peu vraisemblable,

soit une action de la drogue sur les phénomènes de perception visuelle, modifications qui captivent l'animal et dont témoignent les importantes modifications du potentiel évoqué visuel.

Les paramètres utilisés dans ce travail, facilement observables, pouvant faire l'objet d'études quantitatives et statistiques semblent constituer un test chez l'animal, permettant d'apprécier l'activité psychotrope d'une drogue chez l'Homme.

Nous remercions les Laboratoires Sandoz (Bâle) qui nous ont fourni gracieusement Psilocybine et L.S.D.

Bibliographie

- BERMOND, F., J. BERT et H. AYATS: Action de la Psilocybine sur les potentiels évoqués visuels chez un *Cercopithecinae* *Papio-papio*. C. R. Soc. Biol. (Paris) 160, 2405—2409 (1966).
- BERT, J., et H. COLLOMB: Sur l'E.E.G. du Babouin *Papio-papio*. C. R. Soc. Biol. (Paris) 157, 609—611 (1963).
- — Diversité de l'E.E.G. des primates cynomorphes. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 17, 545—556 (1964).
- — Effet de l'immobilisation sur l'E.E.G. du Babouin. Comparaison avec les résultats obtenus par télémétrie chez l'animal en liberté. C. R. Soc. Biol. (Paris) 159, 1202—1204 (1965).
- BRADLEY, P. B.: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain* 80, 77 (1957).
- , and C. ELKES: On some effects of L.S.D. in normal volunteers. *J. Physiol. (Lond.)* 121, 50—64 (1953).

CERLETTI,
— Étude
268—2
CORNE, S.
halluci
(Berl)
DOMINO, J.
plante
EVARTS, J.
Psych
— Review
agents
FINK, M.
Electr
DA FONSE
inform
pharm
GASTAUT,
L.S.D.
102—1
HEBBARD,
volunt
HOFMANN
J. exp
ISBELL, H.
(Berl)
— H. F. P.
14, 354
JACOB, J.
hallucin
macody
— G. LOIS
expérin
JARVIE, M.
of a del
to 230 (1
KHAZAN, J.
unanes
KOLARIK,
E.E.G.
in org
LAGUTINA
of L.S.
LONGO, V.
cinogé
(1967).
RINKEL,
schizop

par KOLARIK

D., Mescaline)
me. HEBBARD
fréquence des

sur les 3 para-
res, permet de

de désynchroni-
vigilance et
mouvements
nal.

quelle l'E.E.G.
ce persistance
aires et de la

ier ces mani-

d'intégration

ption visuelle,
s importantes

ervables, pou-
emblent con-
tivité psycho-

urni gracieuse-

r les potentiels
iol. (Paris) 160,

C. R. Soc. Biol.

sh. Clin. Neuro-

raison avec les
oc. Biol. (Paris)

y of the brain.

physiol. (Lond.)

- CERLETTI, A.: Pharmacology of Psilocybin. *Neuro. Psycho. Phar.* 291—294 (1959).
— Étude pharmacologique de la Psilocybine. In HEIM, R., et R. G. WASSON, op. cit. 268—271.
- CORNE, S. J., and R. W. PICKERING: A possible correlation between drug-induced hallucinations in man and a behavioural response in mice. *Psychopharmacologia (Berl.)* 11, 65—78 (1967).
- DOMINO, E.: Effects of L.S.D. on photic driving in monkeys with chronically implanted electrodes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 12, 264 (1960).
- EVARTS, E. V.: Some effects of bufotenine and L.S.D. on the monkey. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* 75, 49—53 (1956).
— Review of the neurophysiological effects of L.S.D. and other psychotomimetic agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 66, 479—495 (1957).
- FINK, M.: Symposium on E.E.G. and human Psychopharmacology Montreal 1961. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 15, 133—137 (1963).
- DA FONSECA, J. S., M. L. FIALHO, and M. T. GIL: Evoked potentials and visual information processing under the action of Psilocybin in the cat. *Neuropsychopharmacology* 4, 309—315 (1965).
- GASTAUT, H., S. FERRER, C. CASTELS, N. LESEVRE, and K. LUSCHNAT: Effects of L.S.D. on the mental functions and the E.E.G. *Confinia neurol. (Basel)* 13, 102—120 (1953).
- HEBBARD, W., and R. FISCHER: Effects of Psilocybin, and Mescaline on small involuntary eye movements. *Psychopharmacologia (Berl.)* 9, 146—156 (1966).
- HOFMANN, A.: Chemical, pharmacological and medical aspects of psychotomimetics. *J. exp. Med. Sci.* 5, 32—51 (1961).
- ISEBELL, H.: Cross tolerance between L.S.D. and Psilocybin. *Psychopharmacologia (Berl.)* 2, 147—159 (1961).
— H. F. FRASER, A. WIKLER, and R. BELLEVILLE: Tolerance to L.S.D. *Fed. Proc.* 14, 354 (1955).
- JACOB, J., and C. LAFILLE: Pharmacological characterization and detection of hallucinogenic substances (I) Hyperthermic activity in rabbits. *Arch. int. Pharmacodyn.* 145, 528—545 (1963).
— G. LOISEAU, ECHINARD, GARIN et C. BARTHELEMY: Recherches d'équivalents expérimentaux au pouvoir hallucinogène. *Med. exp. (Basel)* 7, 296—304 (1962).
- JARVIK, M. E., and S. CHOROVER: Impairment by L.S.D. accuracy in performance of a delayed alternation test in monkeys. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1, 221 to 230 (1960).
- KHAZAN, and D. MCCASH: Effects of L.S.D. on the photic evoked responses in unanesthetized rabbit. *Arch. int. Pharmacodyn.* 154, 474 (1965).
- KOLARIK, J., M. SEVCIK, B. DUBANSKY, and M. VYHNANKOVA: Comparison of E.E.G. desynchronisation and the optical hallucinogenic effect after Psilocybin in organic brain lesions. *Activ. nerv. sup. (Praha)* 8, 350 (1966).
- LAGUTINA, N. I., K. A. LARICHEVA, G. I. MIL'SHTEIN, and L. N. NORKINA: Effects of L.S.D. on higher nervous activity in baboons. *Fed. Proc.* 23, 737—740 (1964).
- LONGO, V. G.: Contribution à l'étude des effets centraux des médicaments hallucinogènes et psychotomimétiques. *Actualit. Neurophysiol. Fr.* 7, 203—216 (1967).
- RINKEL, M., H. J. DE SHON, R. W. HYDE, and H. C. SOLOMON: Experimental schizophrenia-like symptoms. *Amer. J. Psychiat.* 108, 572—578 (1952).

Dr. F. LAFFOND-BERMOND
Laboratoire d'Anatomie
Faculté de Médecine
F-37 Tours 01/Indre et Loire