

Sem.hôp., Paris 32, 3187 (1956).

PSYCHIATRIE EXPÉRIMENTALE ET PSYCHOPHARMACOLOGIE

par Jean DELAY et Jean THUILLIER

difficile problème de la pathogénie des psychoses de tout temps sollicité la curiosité scientifique. Le dépit de l'intérêt que les chercheurs lui ont accordé, l'apparition d'un dérèglement de l'esprit est restée obscure dans ses causes profondes biologiques. Néanmoins, depuis quelques années, la confrontation de faits psychophysiologiques, psychopathologiques et psychopharmacologiques, justifie la notion d'une *psychiatrie expérimentale* qui se révèle pleine de promesses et s'appuie sur des bases biologiques valables, l'étude des mécanismes psychopathogènes.

PSYCHOPHYSIOLOGIE ET PSYCHOPATHOLOGIE EXPÉRIMENTALES

Les stimulations ou les exérèses du cortex cérébral par les neuro-physiologistes et plus tard par les chirurgiens ont, dans une première étape, permis de préciser le siège des manifestations motrices et sensorielles qui accompagnent les états psychologiques. Il était également intéressant de connaître les mécanismes plus profonds dont la destruction ou l'excitation entraînent des attitudes qui, souvent, accompagnent une déviation mentale ou une tendance psychologique. Ces études ont été grandement facilitées par les techniques de stimulation électrique (Clarke (5), de Hess (6), et de Massermann (7), qui ont permis de préciser les régions diencephaliques où pouvaient se produire les mouvements de la mimique, du pleurer, du rire, de la colère. A ce titre les stimulations hypothalamiques de Hess et de Massermann sont une confirmation de l'importance que nous accordons au diencephale dans les dérèglements de l'humeur.

Ces procédés expérimentaux ne permettent qu'une étude très limitée dans le temps, et de toutes façons ne réalisent pas un matériel d'étude permanent et rigoureux.

Des études intéressantes se sont révélées les méthodes de conditionnement utilisant les réflexes conditionnés (9). En effet, chez des groupes d'animaux conditionnés de façon identique, on avait observé que malgré la similitude des réponses neuro-végétatives déclenchées par le stimulus, le comportement psycho-moteur était différent. Des animaux, par exemple, réagissaient de façon exagérée au stimulus conditionnant, d'autres, au contraire, très peu ; on pouvait constater également que certains animaux se soumettaient très bien à la discipline imposée, d'autres non. Aux premiers furent appliqués une caractéristique « réflexe d'esclavage » au second, celle de « réflexe de liberté ». Etendant par la suite cette notion

de « réactivité » différente dans les formes à une réaction psychologique particulière à chaque animal, on vint à parler de « Névroses expérimentales ».

Les *névroses expérimentales* réactionnelles à un conditionnement approprié, ont permis les études remarquables de Pavlov (9) et Gantt (10) chez le chien et de Massermann (11) chez le chat. Parlant d'un chien, Gantt déclare « si Nick avait été un malade, ses symptômes auraient été rapportés à l'anxiété, à la névrose, à la psychose et aux phobies, à la tachycardie fonctionnelle, aux palpitations, à la respiration asthmatique, à l'énurésie, à l'éjaculation précoce, à la névrose gastrique » (10).

La caractéristique la plus significative de la méthode du réflexe conditionné pour la production d'une névrose est sa monotonie, son caractère de répétition non satisfaisante (Liddel 12). Ce procédé largement utilisé par Massermann devait lui permettre de déborder l'étude purement descriptive des névroses pour observer le rôle aggravant ou thérapeutique de certains stimuli cérébraux ou de drogues simples comme l'alcool (13). L'excitation hypothalamique globale qui provoque la réaction de colère simulée (sham rage) n'empêche pas le réflexe conditionné, par contre, l'alcool abaisse remarquablement la tension anxieuse des chats névrotiques et leur permet temporairement une réadaptation efficace aux stimuli essentiels.

L'étude des « Névroses expérimentales » chez l'animal est un précieux moyen de recherches qui trouve d'emblée sa justification en *Psychiatrie expérimentale*, mais l'on sait la part que prennent dans les névroses, l'éducation, l'environnement, les conditions sociales, les échecs de l'adaptation à des situations difficiles ; le problème reste avant tout psychologique, laissant peu de place à des hypothèses biologiques sauf, peut-être, l'étude de modifications humorales ou métaboliques mineures.

Tout autre est le problème des « psychoses expérimentales ».

Chez l'animal la reproduction de troubles psychotiques est limitée à des dérèglements du comportement, les déviations plus graves des instincts essentiels (polyphagie dementielle, sexualité hétérotype) n'ont pu être observées. Par contre les « catatonies expérimentales » ont été étudiées pour la première fois chez l'animal par Baruk et de Jongh (14) au moyen de la bulbo-capnine. Claude, Baruk et Porack, ont même précisé l'action de la bulbo-capnine chez l'homme et fait une étude clinique détaillée de l'action de cette drogue (15), mais les ca-

tatonies expérimentales pour intéressantes qu'elles soient ne représentent que la composante motrice immédiate et fugace d'une intoxication du tissu nerveux par une substance chimique ; ses rapports avec la catatonie humaine, stade ultime d'une psychose, paraissent bien précaires. Elles ont cependant eu le mérite de révéler l'importance d'un facteur chimique dans certains troubles du comportement et de l'initiative motrice.

Des essais d'études portant sur l'accoutumance à des drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie et à provoquer des syndromes d'abstinences et des états de besoins, n'ont pas été couronnés de succès. Il apparaît ici d'emblée la difficulté majeure de transposer le fait mental humain à l'animal, mais dans le cadre d'observations empiriques ou expérimentales nous insisterons cependant sur deux faits dignes d'intérêt parce que très rares, où la reproduction d'un état psychomoteur anormal a pu être réalisé chez l'animal.

Il existe en Australie et en Amérique du Sud une plante herbacée, le White Loco Weed (*Astragalus Spicatus*) qui pousse parfois dans certains pâturages ; lorsque des chevaux ou des moutons en ont mangé, ils ne peuvent plus s'en passer et limitent leur nourriture à cette herbe qui entraîne chez eux d'abord un accroissement de la vitalité puis, peu à peu, de l'apathie, un amaigrissement progressif et des troubles du comportement. Il suffit même d'un seul animal qui en mange pour qu'une sorte de prosélytisme entraîne tout un troupeau à l'imiter et surtout les animaux jeunes (16). Quand on enferme les animaux mangeurs d'*Astragalus* on les guérit de la maladie du Loco. Il ne semble pas que cette plante absorbée par l'homme entraîne des troubles, mais le syndrome observé chez l'animal répond exactement à la description d'une toxicomanie (16).

Dans un tout autre domaine, nous avons pu réaliser un syndrome psycho-moteur très particulier chez la souris, à l'aide d'un dinitrile aminé (Imino-dipropio-nitrile) (17). Après quelques injections de cette substance, se développe un état d'agitation chronique qui persiste définitivement durant toute la vie de l'animal et ne l'empêche pas de se reproduire.

Ces « souris tournantes » sont, à notre connaissance, la première réalisation chez l'animal d'un syndrome d'excitation chronique provoqué par une molécule chimique.

En plus de l'intérêt théorique et de l'instrument d'étude que représentent ces souris tournantes, elles sont un excellent matériel pour tester pharmacologiquement l'action de médicaments sédatifs ou neuroleptiques (18).

De ces recherches de physio et de psychopathologie expérimentales deux notions se dégagent. D'abord l'extrême difficulté d'obtenir des renseignements valables chez l'animal au point de vue psychologique ; il n'y a pas de « fait mental » chez l'animal et pas à proprement parler de troubles mentaux d'où la difficulté d'extrapoler de l'animal à l'homme et la nécessité de revenir, pour le moment, à l'observation clinique humaine. Ensuite la possibilité de provoquer à l'aide de molécules chimiques des troubles du comportement ; cette dernière technique pouvant constituer la matière d'une nou-

velle discipline que l'on est en droit d'appeler la psychopharmacologie.

PSYCHOPHARMACOLOGIE

Malgré les craintes et les appréhensions de l'homme pour les dérèglements de l'esprit, son humeur l'a souvent porté à rechercher des modifications de ses niveaux de conscience pour se soustraire temporairement à ses conditions d'existence ou se donner l'illusion d'être adapté à son milieu. Les drogues psychiques lui ont fourni le moyen. Pour retrouver l'état de rêve qui sera une tension psychologique douloureuse, l'opium, le haschich et bien d'autres substances nées pour la plupart du règne végétal ont été longtemps utilisées.

La chimie moderne a fourni, plus récemment, alcaloïdes purifiés des plantes (morphine, héroïne, cocaïne) et a synthétisé des substances non moins actives (barbituriques, amphétamines).

Les troubles produits par ces drogues n'intéressent d'abord le médecin qu'au point de vue toxicologique, mais l'analyse séméiologique laissant apparaître un coup de symptômes psychiques semblables à des troubles mentaux survenus spontanément des rapprochements n'avaient pas manqué d'être faits.

La meilleure connaissance des structures chimiques des poisons cérébraux, de leur mécanisme d'action biochimique et de leur incidence sur le métabolisme cérébral ont permis ces dernières années, de reprendre sur des bases plus théoriques l'étude des « psychoses expérimentales » et d'aborder le problème de la genèse des troubles mentaux dans son aspect biochimique de tous les points de vue et le plus difficile.

Ces travaux furent rendus possibles par l'application systématique des méthodes psychométriques (tests) qui permettent de préciser les rapports exacts entre les troubles psychiques spontanément apparus et ceux provoqués par les drogues.

De cette confrontation de la clinique psychiatrique et de la pharmacologie de drogues psychopathogènes naît la psychopharmacologie.

PSYCHOPHARMACOLOGIE.

PRINCIPALES DROGUES PSYCHOPATHOGÈNES

On pourrait étudier en psychopharmacologie les drogues susceptibles d'influencer le psychisme humain, non seulement les dépresseurs et les excitateurs du système nerveux central et autonome pourrions-nous envisager, mais encore les médicaments capables de s'attaquer directement ou indirectement aux causes organiques ou toxiques des psychoses (pénicilline, dans la paralysie générale, voire même disulfiram dans le délirium tremens). Nous n'envisagerons ici que les drogues psychopathogènes, c'est-à-dire les molécules chimiques qui produisent des syndromes mentaux analogues à ceux des psychoses spontanément apparues.

Deux substances seront particulièrement étudiées : la Mescaline et la Diéthylamide de l'acide lysergique (D. 25).

La Mescaline alcaloïde du peyotl isolé par Hefter en 1894 est bien connue pour ses propriétés hallucinogènes (19).

En 1930 de Jongh (20) publiait ses premières observations sur la catatonie mescalinique. Ses expériences reprises par H. Claude et H. Ey (21) avaient surtout pour but d'étudier les aspects neuro-végétatifs de l'intoxication mescalinique. En 1948-1950 avec H. P. Gérard, nous avons analysé les modifications psychiques qu'entraîne l'absorption de Mescaline (22).

Nous avons aussi confirmé l'antidotisme du succinate de sodium vis-à-vis de la Mescaline (23), antagonisme déjà entrevu par Schueler (24). Par la suite les hallucinations mescaliniques furent à nouveau étudiées par Rinkel (25-26) et Hoch (27) et d'autres auteurs américains (28). Plus récemment nous avons mieux précisé, en clinique et au laboratoire, le syndrome psychique et biologique du « choc mescalinique » (29) et la possibilité de le prévenir ou de le stopper par des antidotes puissants tels que la chlorpromazine (30).

Parallèlement les recherches chimiques de A. Stoll et A. Hoffman (31) sur les alcaloïdes de l'ergot, devaient aboutir à la synthèse de la *diéthylamide de l'acide lysergique* (L.S.D. 25) substance qui, à des doses infimes (de l'ordre du microgramme), pouvait provoquer des troubles psychiques très semblables à ceux de la schizophrénie. W. A. Stoll (32) confirma à plusieurs reprises la possibilité de reproduire chez l'homme normal un syndrome psychotique après absorption de 100 µg. environ de L.S.D. 25.

Nous avons reproduit ces expériences et analysé cliniquement les troubles du comportement qui accompagnent l'intoxication par le L.S.D. 25 (33).

D'autres auteurs, Rinkel, de Shon (34), Hoch et Cattel (35) se sont également servi de L.S.D. 25 pour reproduire des psychoses expérimentales.

En utilisant la Mescaline ou le L.S.D. 25 sur des sujets volontaires, le dessein des cliniciens est de reproduire un état « psychotique type » et d'analyser aussi finement que possible durant le temps que dure l'intoxication par les drogues psychopathogènes, les manifestations cliniques, mais surtout biochimiques et neurophysiologiques qui accompagnent le syndrome mental.

Un autre aspect intéressant est que les effets de ces drogues peuvent être étudiés alors que le sujet en expérience reste en contact avec l'examineur et est capable de décrire en détail des changements psychologiques qui surviennent durant l'intoxication par la substance psychopathogène.

Certes, les syndromes psychotiques provoqués par la Mescaline et le L.S.D. 25 ne sont pas exactement superposables à ce que l'on observe dans les psychoses et la schizophrénie, et expliquer leur pathogénie par un même mécanisme biochimique serait pour le moment prématuré, mais les psychoses spontanées et les psychoses expérimentales présentent de telles similitudes que si nous avions une meilleure connaissance des mécanismes biochimiques qui sont responsables des psychoses produites par les drogues, notre connaissance des psychoses essentielles et de la schizophrénie serait bien meilleure.

Déjà cependant des résultats non négligeables ont été acquis lorsque l'on a découvert les antidotes efficaces des drogues psychopathogènes.

Ainsi, l'injection de succinate de soude, d'amytal, d'amphétamine et surtout de chlorpromazine, peuvent en quelques minutes faire cesser les hallucinations, la catatonie et les troubles neuro-végétatifs, provoqués par la Mescaline et le L.S.D. 25 (30-36). La réserpine agit également comme antidote mais moins rapidement (36).

En ce qui concerne les mécanismes d'action des drogues psychopathogènes et de leurs antagonistes, nos connaissances sont encore très sommaires, mais déjà se dégagent des hypothèses très séduisantes qui méritent d'être exposées en détail et qui nous paraissent être les premières tentatives valables d'envisager la pathogénie des psychoses dans une perspective biochimique.

HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DES DROGUES PSYCHOPATHOGENES CONCEPTION BIOCHIMIQUE DES PSYCHOSES

La recherche d'un dénominateur commun aux différentes drogues psychopathogènes a conduit actuellement à une série d'hypothèses concernant leur mécanisme d'action et par extension à une conception biochimique des psychoses.

1. — PERTURBATION DU MÉTABOLISME DE L'ADRENALINE. THÉORIE DU NOYAU INDOLE.

Nous avons dit que pour provoquer une psychose expérimentale avec le L.S.D. 25, il suffisait de quelques millièmes de grammes de cette substance ; cette quantité aussi minime laisse supposer une sélectivité d'action extraordinaire vis-à-vis du système nerveux qui ne peut s'opérer que par un mécanisme de catalyse enzymatique hautement spécifique.

En analysant leurs observations sur les effets de la Mescaline, du L.S.D. 25 et de l'ACTH, chez des sujets normaux et des schizophrènes, Rinkel, Hyde et Solomon (37) ont émis l'hypothèse que le mécanisme enzymatique en cause, devait être en relation avec le cycle de l'adrénaline dans l'organisme.

Des expériences sur l'animal donnaient quelques crédits à cette conception, en particulier les études de Witt (38) sur l'araignée. Cet auteur nourrissant des araignées avec des insectes imprégnés de L.S.D. 25 et de Mescaline, avait observé que la toile confectionnée par ces animaux était faite d'un fil beaucoup plus fin que les toiles d'animaux témoins. Comme on pense que l'adrénaline intervient dans la production du fil d'araignée, il semblerait que l'intoxication par les drogues psychopathogènes épuise les ressources en adrénaline de l'animal.

Cette hypothèse mérite quelques critiques ; en effet, il n'est pas prouvé que l'adrénaline ou un de ses métabolites soient des constituants de la toile, par contre il est intéressant de souligner que les glandes salivaires postérieures des octopodes renferment le plus haut taux de Sérotonine jamais rencontré dans un tissu animal (30) et ce point est particulièrement intéressant à retenir pour d'autres hypothèses que nous envisagerons plus loin.

Parallèlement à Rinkel et coll. un autre groupe de chercheurs du Saskatchewan, Hoffer, Osmond et Smythies (40) vinrent apporter d'autres arguments à l'hypothèse d'une perturbation du cycle de l'adrénaline dans les psychoses.

Ces auteurs avaient remarqué que cinq substances chimiques, toutes dérivées d'alcaloïdes de plantes, produisaient électivement des syndromes hallucinatoires ; il s'agissait de la Mescaline, du L.S.D. 25, de l'Harmine, de l'Ibogaïne et du Haschich ; ils avaient noté que la structure chimique des quatre premières (celle du Haschich étant indéfinie) avaient un point commun, elles possédaient toutes un noyau indole.

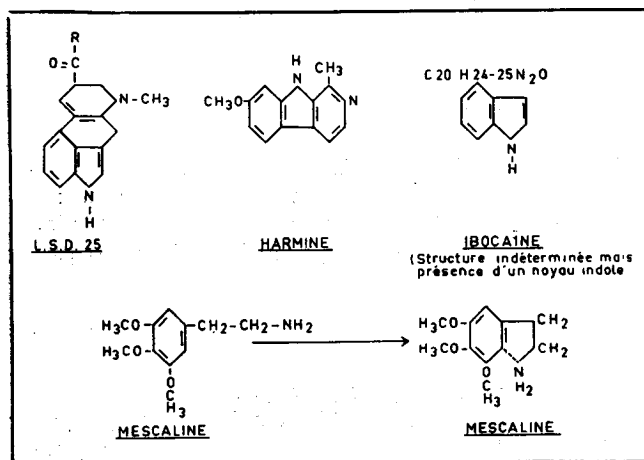


Fig. 1

En ce qui concerne la Mescaline il est en effet possible d'imaginer la présence d'un cycle indolique potentiel dans la molécule (cf. fig. 1).

Hoffer, Osmond et Smythies supposèrent alors que s'ils pouvaient trouver un composé dans l'organisme qui contienne le noyau indole et qui se comporte comme une substance hallucinogène ils auraient ainsi un indice utile pour élucider l'étiologie des psychoses.

Tout à fait par hasard, alors qu'il écoutait le compte-rendu d'une expérience faite sur lui avec la Mescaline, un sujet volontaire remarqua qu'il avait observé de semblables phénomènes quand il prenait de l'adrénaline pour l'asthme dont il souffrait. D'autres faits analogues avaient été signalés dans la littérature. Lindemann (41) avait rapporté que les schizophrénies étaient souvent aggravées par des injections d'adrénaline. Un anesthésiologiste de l'hôpital où travaillaient Hoffer et coll. avait remarqué des troubles psychiques durant la guerre quand il avait employé des solutions d'adrénaline vieilles. L'adrénaline oxydée ou rose lorsqu'elle est légèrement décomposée contient de l'adrénochrome (cf. fig. 2).

Green et Richter (42) avaient montré depuis longtemps que le produit d'oxydation de l'adrénaline est

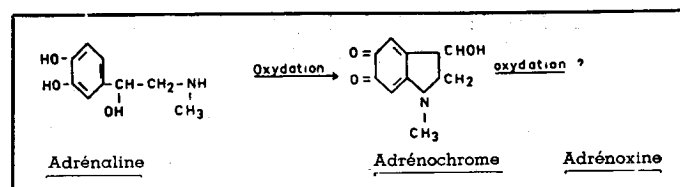


Fig. 2

un pigment rouge qui se comporte dans l'organisme comme un transporteur d'oxygène. Or l'adrénochrome renferme un noyau indole (fig. 2). L'adrénochrome essayé par Hoffer, Osmond et Smythies chez des volontaires (40) produisit des psychoses semblables à celles provoquées par la Mescaline.

Mais Rinkel (37) utilisant l'adrénochrome du commerce ne put confirmer les observations de Hoffer ; il remarqua que les solutions d'adrénochrome des chercheurs du Saskatchewan étaient instables et facilement détériorables et qu'elles avaient pu être oxydées en un autre dérivé, l'adrénoxine. Ce métabolite de l'adrénaline avait été décrit en 1937 par Heirman (43) comme un produit pharmacologiquement très actif dont les effets chez l'animal étaient semblables à ceux produits par le L.S.D. 25. La structure moléculaire de l'adrénoxine n'a pas encore été établie. Cependant Osmond a rapporté (44) que l'adrénochrome produit des modifications particulières de l'E.E.G. et inhibe le métabolisme cérébral chez le rat.

Des critiques ont été faites récemment à la théorie indolique des psychoses par Turner, Merlis et Carl (45) qui éliminent de cette conception l'Harmine, l'Ibogaïne, l'Adrenochrome et une autre substance, la Bufoténine, qui renferme aussi le noyau indole ; faisant une analyse critique des travaux de Hoffer et coll., ils déniaient toute action psychopathogène à ces drogues et limitent à la Mescaline et au L.S.D. 25 la validité de la théorie indolique.

Mais une autre substance renfermant le noyau indole suscite actuellement des hypothèses dont l'importance ne saurait être méconnue. Il s'agit de la *sérotonine*.

II. — SÉROTONINE ET CONCEPTION BIOCHIMIQUE DES PSYCHOSES.

A côté de l'adrénaline et de l'acétylcholine qui règlent de façon fondamentale l'activité du système nerveux autonome et d'un nombre considérable de mécanismes biologiques, vient se ranger depuis peu la Sérotonine, troisième grand médiateur chimique de la fonction nerveuse.

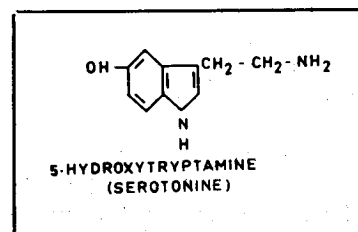


Fig. 3

Isolée en 1948 par Rapport, Green et Page (46) du sérum de bœuf, la Sérotonine, principe vaso-constricteur des plaquettes entrevu depuis longtemps (47), est un complexe équimoléculaire de créatinine, d'acide sulfurique et d'une base à noyau indole la 5-Hydroxytryptamine :

Entre temps les travaux de Erspamer depuis 1940 (48) avaient mis en évidence l'existence dans les cellules antérochromaffines et argentaffines de la muqueuse intestinale, d'une substance appelée par lui *entéramine*. En 1952, Erspamer, utilisant des méthodes chromatographiques, identifiait la Sérotonine à l'Entéramine (49).

Le taux de Sérotonine dans les différents organes est très variable : 0,1 à 8 $\mu\text{g/g}$. dans le sérum sanguin des mammifères, 0,3 à 0,8 $\mu\text{g/g}$. dans le tractus gastro-intestinal des vertébrés, 0,01 à 0,8 $\mu\text{g/g}$. dans le système nerveux central des mammifères, enfin de 750 à 1.000 $\mu\text{g/g}$. dans les glandes salivaires postérieures des octopodes (araignées).

Dans le cerveau, la plus grande concentration de Sérotonine se trouverait dans la région hypothalamique et la substance réticulée (50), alors que le cortex présenterait le plus faible taux.

La Sérotonine est formée dans l'organisme à partir du tryptophane, la réaction étant catalysée par deux systèmes enzymatiques successifs et spécifiques, la tryptophane-oxydase et la 5-hydroxy-tryptophane décarboxylase. Dégagée, la Sérotonine s'élimine dans les urines sous forme d'acide 5-Hydroxy-indole acétique, ce qui laisse supposer le rôle d'une aminooxydase pour inactiver la Sérotonine.

La Sérotonine est peu toxique; son action pharmacodynamique la plus remarquable, est de provoquer la contraction des muscles lisses. Expérimentalement, cette propriété est utilisée pour identifier la Sérotonine et même pour la doser ; on se sert de l'utérus de rate ou du côlon de rat, sensibles à des doses inférieures au microgramme.

En dehors de nombreuses actions sur les appareils cardio-vasculaires, respiratoires, urinaires, etc... (51), la Sérotonine paraît agir électivement sur des récepteurs spécifiques que Gaddum a appelé les « *Tryptamino-récepteurs* ». Etudiant la réactivité de l'utérus œstral de rate à la Sérotonine, Erspamer (51) et Gaddum et Hameed (52), ont trouvé que certaines substances s'opposaient électivement à l'action de cette hormone. Parmi ces substances, le L.S.D. 25 se révélait de loin, le plus puissant antagoniste de la sérotonine.

Cette découverte très importante, au point de vue psychopharmacologique, permettait d'envisager un nouveau mécanisme biochimique des psychoses; en effet, on pouvait expliquer l'apparition de celles-ci par une inhibition de l'action de la Sérotonine; inhibition soit au niveau des tryptamino-récepteurs, soit au niveau des intermédiaires enzymatiques intervenant dans le métabolisme de la Sérotonine, soit encore au niveau des protéines-supports de la Sérotonine agissant sur les tryptamino-récepteurs.

Ces hypothèses sont séduisantes, mais elles se sont révélées jusqu'à présent peu fécondes. De plus, elles se heurtent à d'autres faits expérimentaux. En effet, la Mescaline qui entraîne des perturbations psychiques

n'est pas un inhibiteur de la Sérotonine (52). De plus, des expériences de Brodie (53) et d'Erspamer (54) ont récemment montré que la réserpine, dont on sait la valeur thérapeutique en psychiatrie, entraîne dans l'organisme une mobilisation de la Sérotonine qui se traduit par une élimination rapide et abondante par les urines, d'acide hydroxy-indolacétique. Après absorption de 5 mg/kg de Réserpine, la teneur en Sérotonine du cerveau est diminuée de 80 %. Or, cette baisse des taux de la Sérotonine coïncide avec l'amélioration des troubles mentaux.

Enfin, récemment, Benditt et Rowley ont montré que la Chlorpromazine est un antagoniste de la Sérotonine aussi puissant que le L.S.D. 25 (55). Or, nous savons que la Chlorpromazine est un des plus actifs médicaments psychiatriques que la chimiothérapie nous ait offert.

De ces travaux, il serait plus logique de conclure que si la Sérotonine intervient dans la genèse des troubles mentaux, ce serait plus par excès que par défaut, cette conclusion étant seulement tempérée par la notion de l'antagonisme L.S.D. 25 - Sérotonine.

Cet antagonisme paradoxal du L.S.D. 25, nous croyons pouvoir l'expliquer par une dualité d'action de cette molécule vis-à-vis des tryptamino-récepteurs. Nos recherches sur les substances qui exaltent l'action de la sérotonine nous ayant conduit à cette notion.

Les sensibilisateurs de la Sérotonine.

Reprenant le travail de Gaddum et Hameed (52) sur les antagonistes de la Sérotonine, nous avons voulu vérifier que la Mescaline n'inhibait pas la contraction de l'utérus œstral de la rate, provoquée par la Sérotonine. Au cours de nos expériences, nous avons confirmé les résultats de Gaddum et Hameed, mais nous avons aussi constaté que loin de s'opposer à la Sérotonine, la Mescaline paraissait renforcer son action. Etudiant diverses concentrations de Mescaline, nous avons pu démontrer que non seulement la Mescaline permettait de doubler, dans certains cas, la force des contractions provoquées par la Sérotonine, mais bien plus que des doses inefficaces de Sérotonine acquéraient une action très nette grâce à l'adjonction préalable de Mescaline. Etendant nos recherches à d'autres substances apparentées chimiquement à la Mescaline et agissant sur le psychisme à doses faibles, nous avons également pu montrer que les amphétamines (56) exaltaient aussi l'action de la Sérotonine. Réciproquement, nous avons aussi pu vérifier que la Chlorpromazine (inhibiteur *in vivo* de la Mescaline et *in vitro* de la Sérotonine) était aussi un inhibiteur *in vitro* de la Mescaline (56).

La phényléthylamine, chef de file d'un grand nombre de sympathomimétiques psychotoniques, est, elle aussi, un « potentialisateur » de la Sérotonine (56).

Ce mécanisme sensibilisateur s'exerce-t-il à la manière de l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholine, c'est possible, mais non encore prouvé. Il est cependant séduisant de rappeler que la Sérotonine comme la Tryptamine est dégradée par une aminooxydase et que presque tous les dérivés de la Phényléthylamine sont des inhibiteurs de

l'aminooxydase, en particulier l'amphétamine dont on explique l'action anti-sommeil par cette propriété.

La vérification expérimentale que nous avons donnée, suivant laquelle les drogues psychopathogènes agiraient en exaltant l'action de la Sérotonine se heurtait à la connaissance de l'antagonisme L.S.D. 25 - Sérotonine. L'étude des protocoles expérimentaux des auteurs ayant étudié cet antagoniste, nous révéla que les doses de L.S.D. 25 utilisées pour inhiber la Sérotonine étaient de l'ordre de 0,3 à 1 µg. par litre de liquide physiologique pour un organe isolé pesant moins de 1 gramme. Or, on sait que pour provoquer chez un adulte de 60 kg des manifestations psychopathiques, 50 à 100 µg. de L.S.D. 25 sont suffisants, soit 1 µg., 1,5 µg. par kg.

Les doses utilisées *in vitro* bien que très petites étaient donc encore considérables si on les comparait aux doses actives *in vivo*.

Utilisant les solutions physiologiques (Ringer) renfermant 0,05 µg. de L.S.D. 25 par litre, nous avons pu également, en augmentant progressivement les doses noter l'instant où cessant d'exalter l'action de la Sérotonine, le L.S.D. devenait inhibiteur.

Le L.S.D. 25 nous paraît donc exercer son action sensibilisatrice vis-à-vis de la Sérotonine d'une manière différente de celle de la Mescaline ou des amphétamines. Apparemment sans action sur l'aminooxydase, le L.S.D. 25 agirait sur les tryptamino-récepteurs comme la nicotine sur les ganglions; *excitant dans une première phase et paralysant ensuite à fortes doses*.

Quoi qu'il en soit, l'action stimulante vis-à-vis de la Sérotonine, du L.S.D. 25, de la Mescaline, de l'Amphétamine, suggère une conception biochimique des psychoses basée sur l'exaltation dans l'organisme des fonctions physiologiques de la Sérotonine, soit par accumulation localisée de cette hormone, ou de l'une de ses formes circulantes, soit par sensibilisation des tryptamino-récepteurs.

De l'ensemble de ces recherches de psychiatrie expérimentale, il serait prématuré de tirer dès maintenant des conclusions trop hâtives. Sans aucun doute, la valeur de ces divers travaux est qu'ils ont donné des bases biochimiques à une conception nouvelle des psychoses. Mais il est encore difficile de relier entre elles des données aussi fragmentaires.

RÉSUMÉ

— Depuis quelques années la confrontation de faits psychophysiologiques, psychopathologiques et psychopharmacologiques, justifie la notion d'une psychiatrie expérimentale qui se révèle pleine de promesses pour aborder sur des bases biologiques valables l'étude des mécanismes psychopathogènes.

— Les psychoses expérimentales provoquées par des drogues psychopathogènes ont permis d'envisager certaines hypothèses biochimiques concernant la pathogénie des psychoses. Deux théories sont envisagées ici : la théorie du noyau indolique et la théorie d'une perturbation du métabolisme de la sérotonine.

— Encore très controversées ces hypothèses ont néanmoins le mérite d'attirer l'attention des chercheurs sur une conception biochimique de la pathogénie des psychoses.

— D'autre part, l'étude des drogues psychopathogènes au point de vue pharmacologique et clinique a permis d'individualiser une nouvelle discipline : la psychopharmacologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIANCHI L. — Bain Mechanism and function of frontal lobes. W. Wood and C^o, Edit. N. Y., 1922, 348 pages.
2. BRICKNER R. M. — Psychic functions of frontal lobes. The Macmillan C^o, Edit., 1936, 354 pages.
3. RYLANDER G. — Modification de la personnalité après les opérations sur les lobes frontaux. E. Munksgaard, Edit. Copenhagen, 1939, 327 pages.
4. FREEMAN W., WATTS J. W. — Psychosurgery, Charles Thomas, Edit., Springfield, Illinois, 1942, 337 pages.
5. CLARKE R. M., HORSLEY V. — *Brain*, 1905, 28, pp. 13-29.
6. HESS W. R. — Méthode d'excitation et de détermination localisatrice d'une portion sous-corticale du cerveau. Thieme, Edit., Leipzig, 1932.
7. MASSERMANN J. H., HAERTIG E. W. — *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, pp. 350-356.
8. MASSERMANN J. H. — *Amer. Journ. Psychiat.*, 1942, 98, pp. 633-637.
9. PAVLOV I. P. — Les réflexes conditionnés et la psychiatrie. Traduction de GANTT W. H. International Publisher C^o New-York, 1941, 199 pages.
10. GANTT W. H. — Origine et développement des troubles du comportement chez le chien. *Psychosom. Med.*, 1943.
11. MASSERMANN J. H. — Behaviour and Neurosis. Chicago, University Press, 1943, p. 213.
12. LIDDELL H. S. — *Psychosom. Med.*, 1942, 4, pp. 290-295. — Le réflexe conditionné, pp. 173-216. In Moss, Psychologie comparée, 1942. Prentice Hall Inc. Edit. N. Y.
13. MASSERMANN J. H. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1937, 37, pp. 617-628.
14. BARUK H., DE JONGH H. — La catatonie expérimentale par la Bulbocapnine. Etude physiologique et clinique, Masson, Paris, 1930.
15. CLAUDE H., BARUK H., PORACK. — *Annales Méd. Psych.*, 1921, II, n^o 4, pp. 432-439. — *Encéphale*, 1932, 21, n^o 8, pp. 665-683.
16. LEWIN L. — Les paradis artificiels. Payot, Edit., Paris, 1928, pp. 174-175.
17. DELAY J., PICHOT P., THUILLIER J., MARQUSET J. P. — *C. R. Soc. Biol.*, 1952, 146, p. 533. — THUILLIER J., BURGER A. — *Experientia*, 1954, X, s. p. 223.
18. DELAY J., DENIKER P., THUILLIER J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, n^o 1, pp. 129-131.
19. LEWIN L. — Les Paradis artificiels. Payot, Edit., Paris 1928, pp. 118-132.
20. DE JONGH H. — Koninklijke Akademi Van Wetenschapen te Amsterdam. *Proceedings*, 1930, 32, p. 1.076.
21. CLAUDE H., EY H. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 115, p. 838.
22. DELAY J., GÉRARD H. P. — *Encéphale*, 1948, 7, pp. 190-235.
23. DELAY J., GÉRARD H. P., ALLAIX D. — *Presse Méd.*, 1949, 81, pp. 1210-1211.
24. DELAY J., GÉRARD H. P. — *Encéphale*, 1950, I, pp. 55-63.
25. DELAY J., GÉRARD H. P., RACAMIER P. C. — *Encéphale*, 1951, I, pp. 1-10.
26. DELAY J., GÉRARD H. P., THUILLIER J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, p. 163.
27. SCHUELER F. W. — *Journ. Labor. Clin. Med.*, 1948, 33, 10, p. 1297.
28. RINKEL M. — *Journ. Clin. Psychopath.*, 1951, 12, p. 42.
29. RINKEL M., DE SHON H. J., HYDE R. W., SOLOMON H. C. — *Amer. Journ. Psychiat.*, 1952, 108, p. 572.
30. DE HOCH P. H., CATTEL J. P., PENNES W. H. — *Amer. Journ. Psychiat.*, 1952, 108, p. 579.
31. OSMOND H., SMYTHIES J. — *J. Ment. Sciences*, 1952, 98, p. 309.
32. DELAY J., DENIKER P., THUILLIER J., RACLOT M., ROPPERT M. — Soc. Médico-Psychol., Séance du 11 juin 1956. In *Ann. Médico-Psychol.*, 1956 (à paraître).
33. DELAY J., DENIKER P., ROPPERT M., THUILLIER J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, n^o 2, pp. 512-513.
34. STOLL A., HOFFMANN A., TROSCLER F. — *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 2^o fasc. p. 506.
35. STOLL W. A. — *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1947, 60, p. 279. *Wschr.*, 1949, 79, p. 111.
36. DELAY J., PICHOT P., LAINÉ B., PERSE J. — *Ann. Médica. Psychol.*, 1954, 112, 11, pp. 1-3.
37. DE SHON H. J., RINKEL M., SOLOMON H. C. — *Psychiat. Quart.*, 1952, 26, p. 33.
38. HOCH P. H. — *Amer. J. Psychiat.*, 1951, 107, p. 607.
39. HOCH P. H. — *Amer. J. Psychiat.*, 1955, pp. 787-791.

37. RINKEL M., HYDE R. W., SOLOMON H. C. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1954, 15, p. 250.
38. WITT P. N. — *Experientia*, 1951, 7, p. 310.
39. ERSPAMER V. — *Arch. Soc. Biol. Napoli*, 1940, 26, p. 296.
40. HOFFER A., OSMOND H., SMYTHIES. — *J. Ment. Scienc.*, 1954, 100, p. 29.
41. KANDEMANN E. — *Amer. J. Psych.*, 1935, 91, p. 893.
42. GREEN D. E., RICHTER D. — *Biochem J.*, 1937, 31, p. 596.
43. HEIRMAN P. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, p. 1264.
44. OSMOND H. — *Dis. Nerv. Syst.*, 1955, 16, p. 101.
45. TURNER W. J., MERLIS S. S., CARL A. — *Amer. Journ. Psych.*, 1955, 112, 6, p. 466.
46. RAPPORT M. M., GREEN A. A., PAGE J. M. — *Science*, 1948, 108, 329. *J. Biol. Chem.*, 1948, 176, pp. 1237-1243. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 68, p. 582.
47. O'CONNOR J. M. — *Arch. Exp. Pat. Pharmacol.*, 1912, 10, 1267, p. 195.
48. ZUCKER T. F., STEWART G. N. — *Zbl. Physiol.*, 1913, 27, 85-90.
49. ERSPAMER V. — *Arch. f. exp. Pathol. Med. Pharmacol.*, 1940, 196, p. 343, 1942, 200, p. 43. *Arch. Soc. Biol. Napoli*, 1946, 31, p. 86.
50. ERSPAMER V., ASERO B. — *Nature*, 1952, 169, p. 800.
51. AMIN A. H., CRAWFORD T. B. B., GADDUM J. H. — *J. Physiol.*, 1954, 126, p. 596.
52. ERSPAMER V. — *Rendiconti Scientifici Farmitalia*, Vol. 1, 1954, (bibliographie complète sur la 5 H. T. à cette date).
53. GADDUM J. H., HAMEED K. A. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, p. 240.
54. SHORE P. A., SILVER S. L., BRODIE B. B. — *Science*, 1955, 122, 284.
55. BRODIE B. B., PLETSCHER A., SHORE P. A. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1956, 116, p. 9.
56. PLETSCHER A., SHORE P. A., BRODIE B. B. — *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1956, 116, p. 84.
57. ERSPAMER V. — *Experientia*, 1956, t. XII, 2, p. 63.
58. BENDITT E. P., ROWLEV D. A. — *Science*, 1956, 123, p. 24.
59. DELAY J., THUILLIER J. — *C. R.*, 1956, 242, n° 26, pp. 3138-3140. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 7 juillet 1956.

EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE APPLICATIONS PRATIQUES CHEZ L'ASTHMATIQUE

par R. TIFFENEAU

CHEZ l'asthmatique, l'exploration fonctionnelle pulmonaire, enrichie par des épreuves pharmacodynamiques, apporte des renseignements pratiques si utiles, qu'elle constituera, dans un prochain avenir, une méthode d'investigation de routine courante.

Ses résultats peuvent être aisément interprétés par les praticiens, une fois assimilées quelques données fort simples.

Ces données seront précisées ci-dessous ; elles seront suivies de plusieurs exemples qui illustrent les services rendus par l'exploration fonctionnelle pulmonaire, tant pour établir le diagnostic de l'asthme, que pour évaluer son pronostic, préciser ses relations avec l'emphysème pulmonaire et fixer sa thérapeutique.

L'exploration pulmonaire fonctionnelle comprend des épreuves ventilatoires et des épreuves pharmacodynamiques.

ÉPREUVES VENTILATOIRES

La fonction ventilatoire est exprimée de façon satisfaisante (*) par le tracé spirométrique (enregistrement sur un cylindre à rotation rapide) d'un cycle ventila-

toire. La fonction ventilatoire n'est, bien entendu, qu'une des fonctions de la respiration : les échanges gazeux alvéolo-capillaires, la respiration capillo-tissulaire, la respiration tissulaire, l'excitabilité du système respiratoire concourent au fonctionnement respiratoire. Les critères expriment le fonctionnement ventilatoire, en particulier :

1° Le volume courant (air courant), le volume de réserve inspiratoire (air complémentaire), le volume de réserve expiratoire (air de réserve). Il est d'usage de mesurer ces volumes au cours d'une exploration pulmonaire fonctionnelle ; leur intérêt est évident.

2° La ventilation maxima. C'est le plus grand volume gazeux qu'il est possible d'inspirer (ou d'expirer) pendant une minute.

toire maximum (succession d'une inspiration et d'une expiration, complètes et forcées).

Techniquement, l'épreuve est très simple ; elle n'est nullement pénible ni fatigante pour le malade. Ses résultats sont précis (les tracés recueillis successivement sont identiques et superposables) et spécifiques (le tracé est caractéristique du fonctionnement ventilatoire d'un sujet donné).

Ce tracé permet de mesurer deux valeurs importantes.

1° La capacité vitale (C.V.) (**). — C'est le volume ventilatoire maximum, c'est-à-dire le plus grand volume d'air qui, à la faveur d'une inspiration et d'une expiration, complètes, peut pénétrer dans les voies respiratoires et en sortir.

2° Le volume expiratoire maximum seconde (V.E.M.S.). — Il exprime le débit gazeux moyen de la première seconde d'une expiration maximum, consécutive à une inspiration complète.

Elle exprime avec précision les possibilités maximum de la ventilation pulmonaire. L'exécution de l'épreuve de la ventilation maxima est plus délicate que celle du cycle ventilatoire maximum : l'épreuve est pénible et fatigante ; elle n'a de valeur que si elle est exécutée correctement. On peut la remplacer par la mesure de la « ventilation maxima indirecte » (moins précise) : $V.E.M.S. \times 30$.

3° Le volume résiduel (air résiduel). Sa mesure, qui nécessite un appareillage spécial, est assez délicate ; elle est intéressante dans l'emphysème pulmonaire pour apprécier la rétention gazeuse alvéolaire. Il convient de noter que la conjonction des données fournies par le V.E.M.S. et le rapport $R = V.E.M.S. \times 100 / C.V.$ fournit une expression, pratiquement satisfaisante, du degré de l'emphysème pulmonaire.

(**) Les termes utilisés pour désigner les critères ventilatoires sont conformes aux décisions adoptées à la « réunion de Saint-Antoine » (Mlle Brille) (8).