

LSD 741 / BOL / LAE

I. — N° 3

MARS 1960

ANNALES MÉDICO-PSYCHOLOGIQUES

MÉMOIRES ORIGINAUX

DIETHYLAMIDE DE L'ACIDE LYSERGIQUE ET PSYCHIATRIE

Introduction générale

PAR

V.-J. DURAND (*de Saint-Venant, Pas-de-Calais*)

Au cours des dernières années, les progrès importants de la neurochimie, de la neurophysiologie, les connaissances acquises sur le rôle de la substance réticulée, l'application accrue des médications neuroleptiques et l'étude de leur mode d'action, les recherches de psychiatrie expérimentale, ont augmenté l'intérêt pour l'emploi de drogues psychogènes ou psychotomimétiques. La multiplication des communications sur ces sujets dans divers pays, la part de cette perspective au Congrès de Zürich en 1957, la réunion à Rome en septembre 1958 du premier Congrès international de neuropsychopharmacologie, l'apparition quelques mois plus tard d'une nouvelle revue scientifique : « Psychopharmacologia », sont des témoignages évidents du développement d'une discipline pleine de promesses : la psychopharmacologie. Certes, ainsi que nous le reverrons, des signes prémonitoires de cette évolution étaient perceptibles depuis longtemps. Mais,

ce sont les acquisitions contemporaines qui ont rendu possibles une extension du domaine des recherches et un approfondissement continu du travail d'exploration. Des substances très nombreuses à action élective sur le psychisme, douées du pouvoir de créer une psychose expérimentale, de déclencher des troubles mentaux plus ou moins accentués, plus ou moins durables, ont été employées, avec des résultats variables. Parmi elles, l'une des plus importantes, objet de publications multiples, est la diéthylamide de l'acide lysergique. Utilisée, soit dans un but de psychiatrie expérimentale, soit dans une intention thérapeutique, cette drogue peut donner l'occasion de recherches variées et dans des domaines très vastes ; psychoses expérimentales chez l'homme et chez les animaux, corrélations neuropsychiques et chimiopsychiques, structure de diverses affections mentales, mécanismes d'action des agents psychogènes, étiologie et psychopathogénie de certains phénomènes morbides, meilleure connaissance de complexes délirants, mais aussi, tentatives thérapeutiques envisagées, d'ailleurs, de manière diverse suivant les cas et les hypothèses de travail.

Ayant employé cette substance, à la fois dans une perspective psychiatrique expérimentale et dans une intention thérapeutique, l'appliquant aussi bien à des sujets normaux qu'à des malades, nous essaierons de faire ici, dans une étude introductive, une mise au point des principaux travaux relatifs à ce produit, pris dans une importante littérature, en donnant un plus grand développement aux publications étrangères, moins facilement accessibles. Plus tard, seront rapportés les résultats de recherches personnelles entreprises avec divers collaborateurs. Des commentaires seront faits à cette occasion avec une tentative d'interprétation des observations recueillies.

*
**

Le développement de la psychiatrie expérimentale a été en grande partie lié aux essais de consolidation nosologique de la psychiatrie clinique. Depuis des siècles, déjà, on connaissait, certes, l'existence de plantes capables de produire des troubles mentaux plus ou moins caractéristiques. Pline l'Ancien, Dioscoride (dans sa « *Materia Medica* ») y faisaient allusion. Plus tard, furent évoqués les signes liés à l'absorption d'autres substances d'origine variée. Au début du XIX^e siècle, les précurseurs de la pharmacopsychologie expérimentale, connaissant mieux les drogues naturelles ou non, se livrèrent à des essais sur eux-mêmes.

Les auto-observations se multiplièrent. Il faut signaler l'importance du rôle de Moreau de Tours avec ses travaux sur l'utilisation de *Cannabis indica*, sur l'intérêt doctrinal des psychoses expérimentales qui permettent à l'homme normal de prendre conscience des manifestations psychiques pathologiques. Dans la seconde moitié du dernier siècle, la naissance de la psychologie expérimentale en Allemagne entraîna différentes explorations au moyen des drogues à action psychotrope. La question de l'équation personnelle, objet des préoccupations des astronomes, celle du temps de réaction furent étudiées souvent sous l'action de produits agissant sur les fonctions psychiques. Il en fut ainsi des recherches d'Exner. Mais c'est surtout Kræpelin qui s'intéressa à ces problèmes de psychiatrie expérimentale. En 1887, il inspira la thèse d'un de ses élèves sur l'influence de l'alcool, du thé et du café dans le domaine psychique. Cinq ans plus tard, il fit, devant le Congrès des psychiatres allemands, une communication sur les modifications mentales dues aux drogues. A partir de 1896, se multiplièrent les publications dans la série des « *Psychologische Arbeiten* », témoignant de l'importance des recherches de Kræpelin relatives à la « psychologie des drogues », dans le but d'introduire systématiquement la méthode pharmacologique en psychiatrie. Cette dernière, comme les autres branches de la médecine, avait besoin d'une pathologie expérimentale, visant à déterminer artificiellement et à volonté des syndromes psychiques anormaux, temporaires, réversibles, et dont l'analyse soigneuse constituerait un moyen essentiel pour mieux connaître l'étiologie, un procédé d'exploration des mécanismes en cause, un instrument de mesure aussi exact que possible des actions thérapeutiques dans le domaine des maladies mentales. De nombreux corps, naturels ou créés par synthèse, furent ainsi essayés dans l'intention d'obtenir un ensemble caractéristique de manifestations cliniques correspondant à ce que Beringer désignait sous le nom de « *psychose modèle* ». Les expériences effectuées avec ces substances purent servir à préciser certains aspects biochimiques des psychoses. Elles permirent d'aboutir à des résultats importants et variés, semblant définitivement acquis, à d'autres moins sûrs, discutés ou douteux, tandis que subsistent toujours beaucoup d'inconnues. En tout cas, une spécialité nouvelle est née : la pharmacopsychiatrie, ainsi baptisée par Walther Buel, mais qu'il est peut-être préférable d'appeler psychopharmacologie avec Jean Delay.

Parmi les différents produits susceptibles de déclencher, assez facilement en général, des psychoses expérimentales, se détachè-

rent rapidement les substances dites « hallucinogènes », ayant les caractéristiques communes : 1) de déterminer (entre autres signes) l'apparition de phénomènes psychosensoriels, surtout visuels ; 2) de présenter, dans leur molécule, le noyau indolique. C'est à cette série chimique qu'appartient la diéthylamide de l'acide lysergique à laquelle est consacré ce travail.

Hellpach, on le sait, avait proposé une classification des drogues psychotropes, en se basant sur les modifications fonctionnelles déterminées par elles. Avec lui, il est possible de décrire :

1) Les « Euphorika », provoquant une euphorie d'ailleurs variable suivant les sujets et les milieux culturels ; par exemple, l'opium donnant une euphorie autonome, indépendante de l'ambiance (euphorie solitaire), typique des cultures orientales ; l'alcool provoquant, au contraire, une euphorie communicative et augmentant la sociabilité, caractéristique des cultures occidentales.

2) Les drogues hallucinogènes ou « Eidétika », donnant lieu à des synesthésies, un son quelconque pouvant, par exemple, produire une image visuelle. Ces drogues entraînent des perturbations spatiales et temporelles. Ce sont surtout le haschich, la mescaline, la diéthylamide de l'acide lysergique, la belladone. Jusqu'à un certain point, on peut y adjoindre le tabac et l'opium. Tous ces corps sont intervenus grandement dans certaines cérémonies religieuses, chez les Grecs de l'antiquité, les Musulmans, les Indiens du Mexique.

3) Les « Dynamika », accroissant les forces du sujet. Pendant longtemps, il s'est agi surtout d'aphrodisiaques. Puis, d'autres variétés ont été découvertes. Hellpach décrit : les « noétika », qui augmentent les capacités intellectuelles ; les « ergastika », développant la puissance physique ; les « akopa », diminuant le besoin de dormir. Dans ces catégories, entrent notamment le café, le thé, les amphétamines.

Une autre classification souvent utilisée permet avec Lewin de répartir les drogues d'après leur action psychologique. Cet auteur ne prend d'ailleurs en considération que les produits employés volontairement. Il distingue :

1) Les « Euphorika », donnant un état agréable, libérant l'affectivité, mais diminuant les perceptions. C'est le cas de l'opium et de ses dérivés, de la cocaïne, plus excitante, cependant, qu'euphorisante.

2) Les « Phantastika », répondant aux « Eidétika » de la clas-

sification précédente. Produits d'origine végétale (sauf la diéthylamide de l'acide lysergique), ce sont des corps susceptibles de déclencher illusions et hallucinations. Les principaux sont : le chanvre indien, le peyotl (et la mescaline), la fausse-oronge, les solanées vireuses contenant de la scopolamine, la banistéria, le genêt à balai, la diéthylamide de l'acide lysergique. On pourrait y ajouter actuellement la psilocybine.

3) Les « Inebriantia », provoquant un état ébrieux : alcool, éther, chloroforme, protoxyde d'azote, benzine.

4) Les « Hypnotika » : barbituriques, kawa-kawa.

5) Les « Excitentia », avec les amphétamines, la caféine, le camphre, l'arécoline extraite du bétel, le tabac qui se situe à une place à part (entre l'opium, l'alcool et les « hypnotika »), l'acacia niopou.

*
**

Très commode, très claire, est la récente classification proposée par Jean Delay, basée sur l'effet clinique dominant des drogues psychotropes. Trois classes sont à distinguer :

1) Les psycholeptiques, entraînant une sédation psychique, plus ou moins marquée. Parmi ces produits, il faut opposer : a) les hypnotiques, produisant un sommeil artificiel ou forcé, mais pouvant exercer, à doses filées, une action sédative ou tranquillisante (exemple : les barbituriques modernes à élimination rapide) ; b) les neuroleptiques, à effet hypnotique mineur, à action sédative majeure (chlorpromazine, réserpine) ; c) les tranquillisants à faible activité hypnotique et à pouvoir psychosédatif réel, mais modéré (méprobamate).

2) Les psychoanaleptiques, stimulant ou exaltant les fonctions psychiques. L'action porte tantôt essentiellement sur la vigilance (ce sont les antihypnotiques comme les amphétamines), tantôt sur la régulation de l'humeur (antidépresseurs comme les dérivés de l'acide iso-nicotinique et l'imipramine).

3) Enfin, les psychodysleptiques, produisant des distorsions, des perturbations des processus mentaux. Ils sont souvent difficiles à distinguer des psychoanaleptiques. En effet, certains stimulants psychiques peuvent, pour des doses plus ou moins répétées, entraîner des troubles psychiques. C'est au groupe des psychodysleptiques qu'appartiennent la mescaline, la diéthylamide de l'acide lysergique et la psilocybine.

*
**

Diverses dénominations générales ont été proposées pour distinguer les drogues susceptibles de déterminer chez un sujet normal l'apparition de troubles mentaux et pouvant s'appliquer à la diéthylamide de l'acide lysergique. Les auteurs ont parlé de drogues schizogènes, hallucinogènes, fantastiques, psychomimétiques, psychosomimétiques, psychotomimétiques. Certains de ces qualificatifs sont trop limités, ne faisant appel qu'à une des propriétés des produits étudiés (par exemple : hallucinogènes, schizogènes, fantastiques). Meilleur est le terme de psychotomimétiques, choisi en avril 1956, lors d'un symposium de l'Académie des Sciences de New-York, à la demande de R. W. Gerard. H. Osmond définit ces drogues de la manière suivante : « Substances qui produisent des changements mentaux de la pensée, des perceptions, des émotions, du comportement et parfois des altérations motrices ; changements qui se produisent indépendamment les uns des autres ou conjointement. Ces drogues ne déterminent pas de grands troubles dans le système neuro-végétatif, ni une appétence impérieuse, par habitude. En cas de surdosage, elles peuvent occasionner également de la désorientation, des troubles de la mémoire, de la stupeur, et même de la narcose. Mais ces réactions ne sont pas caractéristiques. »

De toutes ces classifications ou dénominations, la meilleure, car très claire et générique, est celle de Jean Delay. Les substances telles que la diéthylamide de l'acide lysergique sont des psychodysléptiques.

HISTORIQUE DE LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE LYSERGIQUE

Les laboratoires de recherches Sandoz, à Bâle, poursuivaient une série de travaux consacrés aux alcaloïdes de l'ergot de seigle depuis le début du siècle. En 1918 avait lieu l'isolement suivi de purification du premier alcaloïde de l'ergot : l'ergotamine. En 1934, Jacobs et Graig reconnaissaient l'acide lysergique comme constituant le noyau spécifique des alcaloïdes de l'ergot. Il devenait possible de préparer par semi-synthèse chimique des dérivés jusqu'alors inconnus et renfermant ce groupement caractéristique. Ce furent, entre autres, l'ergométrine, ou ergobasine, la diéthylamide de l'acide lysergique. A. Stoll et A. Hofmann réalisèrent en 1938 la semi-synthèse de ce dernier corps, connu sous les initiales L.S.D., de son nom allemand : « Lyserg-Säure-Diäthylamid ». Ce fut le L.S.D. 25, considéré immédiatement comme un utérotonique, ce qui était naturel, à cause de sa parenté chimique avec l'ergobasine, puissant ocytocique. Dès ce moment, cependant, il avait été donné d'observer chez les animaux d'expériences quelques symptômes d'excitation ou d'allure cataleptique.

En 1943, A. Stoll et A. Hofmann avaient, au mois de mars, fait une revue générale des résultats expérimentaux obtenus, quand se produisit, par hasard, la découverte de propriétés nouvelles du L.S.D. 25. Le récit en est fait par Hofmann dans son journal de laboratoire du 22 avril 1943. Il raconte comment, le vendredi 16 avril, au cours de l'après-midi, il avait dû interrompre son travail et rentrer chez lui, à cause d'une agitation insolite (« von einer merkwürdigen Unruhe »), avec légers vertiges. Se couchant, il tomba dans un état semi-ébrié assez agréable, marqué par une exaltation de l'imagination (« durch eine äusserst angeregte Phantasie »). Les yeux fermés (car la lumière du jour était pénible), Hofmann voyait défiler comme dans un kaléidoscope une série ininterrompue d'images fantastiques, au relief et à la coloration d'une extraordinaire richesse. Cet état dura environ deux heures. En présence de ces troubles, l'auteur pensa à l'existence d'une relation entre le syndrome éprouvé et le produit qu'il avait manipulé le 16 avril : la diéthylamide de l'acide lysergique. Cependant, il savait parfaitement n'avoir pu absorber, accidentellement, que des traces infinitésimales de L.S.D. 25. A titre de contre-épreuve, il décida de faire une auto-expérience. Dans une intention de prudence, il n'absorba par voie buccale qu'un quart de milligramme de la drogue, sous forme de tartrate, en solution aqueuse. La dose paraissait faible, par comparaison avec la posologie habituelle des autres dérivés de l'ergot de seigle. Elle se révéla cependant très forte, comme le montra l'intensité des troubles ressentis par Hofmann. Au bout de quarante minutes environ, il nota de légers vertiges, de l'agitation, une difficulté de concentration, des troubles visuels, des accès d'hilarité (« Lachreiz »). Il lui fut rapidement impossible d'écrire ses impressions, même avec une peine infinie. Demandant à sa laborantine de le raccompagner chez lui pour se reposer, il vit en cours de route, à bicyclette, que la réaction était plus forte que la première fois. L'expression verbale devenait de plus en plus difficile, le champ visuel oscillait et subissait une distorsion comme dans un miroir déformant. Bien que roulant à vive allure, Hofmann avait l'impression de ne pas avancer. Evoquant ensuite la phase d'acmé de l'expérience, l'auteur (tout en s'interrogeant sur la précision de ses souvenirs) décrivait les phénomènes éprouvés : vertiges ; troubles de la vue ; visages des personnes présentes transformés en masques colorés et grimaçants ; alternance d'agitation motrice et de paralysie ; impression que la tête, les membres, le corps entier, étaient lourds, comme chargés de plomb ; crampes dans les mollets ; mains froides, insensibles ; saveur métallique de la langue ; gorge sèche et contractée ; sensation d'étouffement ; périodes d'inconscience suivies de retour à une notion plus claire de la situation ; par moments, conscience objective « que je crie comme un dément ou bavarde de façon désordonnée ». Un médecin, appelé au cours de l'épisode morbide, constata un pouls un peu faible, sans autre trouble circulatoire. Six heures après la prise de la drogue, l'état s'était grandement amélioré. Les

signes visuels persistaient cependant ; tout semblait osciller et se déformer, comme l'image réfléchie sur une nappe d'eau agitée (« ähnlich dem Spiegelbild auf einer bewegten Wasserfläche »). Tout était baigné de couleurs variables, désagréables, dominées par les tons verts et les bleus vénéneux. Les yeux fermés, jaillissaient des images colorées, fantastiques, très plastiques. Des synesthésies survenaient : toutes les perceptions acoustiques étaient transposées en sensations visuelles. Le moindre son, le plus léger bruit, déclenchaient une image colorée, aux formes et aux teintes changeantes, kaléidoscopiques. Le lendemain matin, après un sommeil profond, Hofmann se réveillait en très bonne santé, mais encore un peu fatigué.

Ainsi donc, cette expérience capitale avait montré sans contestation le pouvoir extrême du L.S.D. 25 et son activité élective sur les fonctions psychiques. D'autres chercheurs des laboratoires Sandoz recommencèrent sur eux-mêmes l'essai du produit, observant des phénomènes identiques.

Les résultats de ces diverses expériences furent publiés par W. A. Stoll en 1947. Cet auteur s'était consacré à une étude systématique de la diéthylamide de l'acide lysergique, à la clinique psychiatrique de l'université de Zurich et avait employé le produit chez des sujets sains de contrôle et chez des schizophrènes. Donnant une description soigneuse de la symptomatologie lysergique : neurovégétative, psychomotrice et psychique, il montrait l'importance des hallucinations visuelles secondaires, semblables à celles de la mescaline, les modifications du tonus de l'humeur, le plus souvent dans le sens de l'euphorie, l'accélération des processus associatifs, la conservation relative de l'autocritique. L'analyse introspective permettrait de noter une différence qualitative entre les symptômes de l'intoxication lysergique et ceux propres à la schizophrénie. Il s'agirait de deux « expériences » différentes l'une de l'autre, bien que comparables sous certains aspects. W. A. Stoll considérait le L.S.D. 25 comme un *eidétique* du groupe des « Phantastika ».

En 1949, G. Condrau confirmait les descriptions précédentes. Ses observations portaient sur 30 malades et sept médecins, servant de sujets de contrôle. Les symptômes constatés lui semblèrent comparables à ceux d'une psychose toxique exogène du type de Bonhoeffer. Les malades se montrèrent plus résistants que les normaux à l'égard de la symptomatologie psychique lysergique. Les réactions neurovégétatives, au contraire, furent d'une intensité égale dans les deux séries de sujets. Les éléments quantitatifs et qualitatifs de la symptomatologie lysergique, bien qu'étant moins évidents chez les malades, étaient toutefois indépendants de la gravité de la psychose. Condrau ne considérait pas le L.S.D. comme susceptible d'applications diagnostiques ou thérapeutiques.

A. M. Becker, en 1949 également, s'intéressait aux manifestations psychopathologiques de l'expérience lysergique. Pour lui, les éléments essentiels étaient : les réactions émotives immotivées (rires ou pleurs),

des phénomènes d'allure dissociative, parfois des états de désorientation temporo-spatiale.

En 1949, G. A. Buscaino considère le L.S.D. comme une substance schizogène, possédant la propriété fondamentale d'agir à très petites doses. La nature des troubles d'origine lysergique lui semble confirmer la théorie étiopathogénique de la schizophrénie, par les amines schizogènes, proposée par V. M. Buscaino.

M. Rostafinski, en 1950, expérimente le L.S.D. sur des sujets épileptiques, avec des doses variant de 60 à 240 gammas. Dans un seul cas, considéré comme exceptionnel, la diéthylamide ne détermine pas d'hallucinations. Pour l'auteur, il est nécessaire de mettre au premier plan la « désinhibition » produite, d'où la possibilité d'une utilisation dans les méthodes de narco-analyse.

La même année, A. H. Busch et W. C. Johnson emploient le L.S.D. à des doses de 40 à 60 gammas par voie buccale chez des « psychopathes », dans le but de déterminer un état psychique facilitant l'application de la psychothérapie dans ses divers procédés. Les barbituriques seraient en mesure de diminuer et même de supprimer les effets de la diéthylamide.

En 1951, U. de Giacomo se propose d'établir si le L.S.D., comme la bulbo-capnine, est capable de déterminer chez l'homme des signes catatoniques. Il cherche à savoir si son étude peut permettre l'approfondissement des connaissances sur les rapports entre les modifications psychiques et les perturbations biologiques ou électrolytiques. Les essais furent faits chez des schizophrènes non catatoniques, avec des doses de 30 à 500 gammas. Les doses assez élevées permettent d'obtenir des effets évidents chez ces sujets qui se montrent résistants à la drogue prise avec une posologie plus faible. L'état initial d'excitation, avec euphorie et rire immotivé, est suivi d'un tableau catatonique similaire à celui provoqué par la bulbo-capnine. Ce tableau peut se prolonger environ deux heures. Au maximum de la crise, on trouve ordinairement une élévation de la potassiémie, avec bradycardie et hypotension. Pour la psychiatrie expérimentale, l'introduction du L.S.D. constitue un progrès important, à cause de la possibilité d'obtenir, en même temps, les effets de la bulbo-capnine et de la mescaline. Se rapportant à ce qui se produit dans les psychoses confusionnelles atébriniques, l'auteur conclut en émettant l'hypothèse que les psychoses confusionnelles primitives sont dues à des corps toxiques d'origine endogène ou exogène. Ces corps, par analogie avec le L.S.D., détermineraient à basse concentration un simple état d'excitation, pour entraîner ensuite, à doses graduellement croissantes, la dissociation, la confusion mentale hallucinatoire, la catatonie, et peut-être aussi l'épilepsie, comme l'affirme H. Baruk.

G. R. Forrer et R. D. Goldner font des essais, en 1951, chez des schizophrènes choisis parmi ceux qui avaient résisté aux traitements. La diéthylamide est administrée par voie orale. Les auteurs observent

de l'hypertension et de la tachycardie, aucune modification respiratoire, une mydriase constante et la diminution du réflexe photomoteur, une augmentation de la sécrétion lacrymale, une minime injection conjonctivale, une augmentation nette des réflexes tendineux, sans apparition de signes pathologiques. L'importance des modifications psychiques apparaît proportionnellement à la dose administrée. Chez presque tous les malades apparaissent de l'euphorie, une augmentation de la loquacité et de l'accessibilité, avec confidences, des éclats de rire immotivé. Les hallucinations se montrent très fréquentes, surtout visuelles. Souvent sont signalés des troubles du schéma corporel et des hallucinations cénesthésiques. Le L.S.D. apparaît en mesure d'annuler les effets caractéristiques de l'atropine sur les sécrétions, tandis que les barbituriques atténueraient la symptomatologie psychique de la diéthylamide. Les auteurs, en concluant, formulent l'hypothèse que la drogue agirait en libérant les structures sous-corticales du contrôle du cortex, ce que confirmerait l'action antagoniste des barbituriques vis-à-vis du L.S.D. La connaissance de ces propriétés permettrait de conseiller l'utilisation de la diéthylamide dans un but psychothérapique.

B. Weyl, pour sa part, en 1951, s'oppose aux conceptions de W. A. Stoll relatives à l'absence de spécificité de l'intoxication lysergique. Il pense que cette substance exerce une action spécifique élective sur quelques zones de l'encéphale, probablement le diencephale ou le mésencéphale.

En 1951, encore, R. Fischer, F. Georgi et R. Weber administrent à des sujets normaux des doses de 60 à 130 gammas *per os*, dans le but d'établir les différences entre les effets du L.S.D. et ceux de la mescaline. Le premier corps produirait de l'hypoguesie ou de l'agueusie, des accès de rire immotivé, une importante accélération du cours des idées, alors que ces phénomènes ne se voient pas avec la mescaline. D'autre part, contrairement à cette dernière, la diéthylamide ne détermine pas de compromission marquée de la capacité critique ; elle laisse le sujet en mesure d'apprécier l'irréalité de la situation. Malgré la prédominance des phénomènes psychosensoriels, il est possible de noter une nette augmentation de la capacité de contact. Le sujet communique ses expériences personnelles sans tendance à la dissimulation, ce qui ne se voit pas (au contraire) avec la mescaline. Les poussées délirantes de persécution, si elles sont possibles, sont fugaces. Les auteurs comparent la symptomatologie lysergique à celle de l'hébéphrénie, celle de la mescaline au syndrome catatonique. Les effets pharmacologiques de ces deux substances seraient donc différents, d'abord quantitativement, mais surtout qualitativement.

P. Witt (1951) mène à bien de remarquables expériences sur une araignée douée de structures nerveuses hautement différenciées : la zigella, ou *Zilla X-notata*. En alimentant cette araignée avec des mouches lysergisées, on constate que la structuration géométrique des toiles présente de notables différences avec celle de toiles normales. Le

dessin en est désorganisé. Sur une telle activité constructive, la mescaline a un pouvoir perturbateur encore plus grand.

En 1951, G. Benedetti donne 100 gammas de L.S.D. à un alcoolique chronique avec hallucinations microzoopsiques, obtenant une symptomatologie hallucinatoire à caractère dramatique, avec intense participation affective et important effet cathartique.

W. Mayer-Gross, W. McAdam et J. Walker, en 1951 et 1953, attirèrent l'attention sur les analogies symptomatologiques avec les psychoses exogènes aiguës. Le L.S.D. posséderait une action oligodynamique, bloquant les processus enzymatiques métaboliques du glucose au niveau de l'hexose-monophosphate, c'est-à-dire pendant la phase anaérobie de la glycolyse. Il n'y aurait pas de rapport direct entre l'intensité du trouble métabolique et la gravité de la psychose. Le glucose intraveineux atténuerait les signes de l'intoxication lysergique, peut-être parce qu'il peut être métabolisé directement, sans avoir besoin de passer par l'étape de l'hexose-monophosphate.

En 1951, J. Delay étudie, le premier en France, la L.S.D., avec P. Pichot, et évoque les troubles psychiques de l'ergotisme.

C. Savage (1951) se demande si l'euphorie par intoxication lysergique peut être utilisée au point de vue thérapeutique contre la dépression, celle-ci étant considérée comme un type psychobiologique de réaction. L'administration par voie buccale de 20 gammas entraîne une euphorie intense, avec sentiment de toute-puissance et d'accroissement. Parfois, cependant, on voit une anxiété immotivée, une perte de la conscience et du contrôle de la situation, de la difficulté dans la concentration, avec distorsion globale des fonctions mentales, de l'hyperprosexie, tous les détails du milieu ambiant apparaissant avec une grande netteté. Les illusions et les hallucinations visuelles sont prédominantes, d'abord élémentaires, ensuite figurées, géométriques et plastiques, se transformant et se multipliant rapidement, rappelant ainsi beaucoup ce qui se passe dans les états oniroïdes. Pendant les traitements par la diéthylamide de l'acide lysergique, les besoins d'insuline des diabétiques diminueraient temporairement. Les résultats thérapeutiques se montrent variables et parfois contradictoires. Chez les déprimés (au sens large), le L.S.D. accentue l'état d'anxiété antérieur. Parfois, les hallucinations produites par la drogue pourraient révéler d'importantes composantes inconscientes.

En 1952, L. Matefi expérimente sur lui-même la mescaline et le L.S.D. pour établir les différences des effets psychopathologiques produits par les deux drogues. Le tableau lié à la mescaline rappelle la catatonie, tandis que le syndrome lysergique évoque l'hébéphrénie. Sous l'action du L.S.D., les divers tests de dessin mettent en évidence une tendance à l'expansion et à la prise de contact avec l'ambiance. Avec la mescaline, au contraire, on a une nette tendance à l'isolement par autisme.

E. Blickenstorfer (1952), prenant comme base de départ le concept classique du type de réaction exogène aiguë de Bonhoeffer, rappelle

qu'il existe une différence substantielle entre l'agent toxique primaire (dont l'existence n'a jamais été biochimiquement démontrée) et les facteurs pathoplastiques. Un problème essentiel est de savoir expliquer si les facteurs non spécifiques possèdent une signification étiologique ou pathoplastique. On pourrait peut-être admettre l'existence de facteurs étiologiques secondaires, au sens de Bleuler. Pour Blickenstorfer, le syndrome lysergique est constitué essentiellement par : des troubles de la sphère affective et instinctivo-affective, avec état d'arrêt et dépression ; des troubles de la sphère intentionnelle, avec apparition de tableaux maniaques et hypercinétiques. Il y a une intense nécessité de contact, un comportement ressemblant beaucoup à la régression vers un stade infantile. Une hypothèse possible serait de penser que le L.S.D. aurait la valeur de facteur étiologique intermédiaire entre les facteurs primaires et les facteurs pathoplastiques. Les transformations métaboliques détermineraient l'apparition de substances du type des amines biogènes. En outre, on peut admettre la possibilité que le L.S.D. se montre comme un produit d'un métabolisme perturbé. Une semblable explication hypothétique pourrait être étendue ultérieurement. La résistance des schizophrènes à la drogue serait due précisément à la présence chez eux d'un antigène somatique, qui diminuerait la sensibilité du système nerveux central.

J. Delay, F. Lhermitte, G. et J. Verdeaux (1952), décrivent les modifications de l'électrocorticogramme du lapin par le L.S.D. Celui-ci aplatit le tracé, ce qui indique la suspension de l'activité rythmique spontanée de l'encéphale.

H. J. de Shon, M. Rinkel et H. C. Solomon, en 1952, distinguent trois phases dans la réaction à la diéthylamide, avec une durée totale de 12 à 16 heures. Les symptômes prédominants sont : accélération des processus intellectuels, hyperémotivité avec incontinence émotionnelle, désorientation temporo-spatiale, troubles psychosensoriels et syndromes délirants.

De leur côté, la même année, P. H. Hoch, I. P. Cattell et H. H. Pennes constatent que, chez les schizophrènes, le L.S.D. et la mescaline produisent une accentuation de la symptomatologie préexistante. Cependant, les effets de la seconde drogue, et surtout les hallucinations visuelles, seraient plus intenses et durables que ceux de la diéthylamide.

R. Belsanti (1952) donne à 14 schizophrènes des doses élevées (80 à 400 gammas) de L.S.D., obtenant une exagération des signes antérieurs. Des doses minimales entraînent un léger état de confusion mentale ; des posologies plus importantes déterminent des symptômes de dissociation, des persévérations, une réduction de l'affectivité, de l'hypoboulie, de l'euphorie, des éclats de rire immotivé. Les phénomènes psychosensoriels sont absents. Ainsi, le L.S.D. accentuerait le complexe tableau neurologique, biologique et végétatif (hypotension, mydriase, accentuation des réflexes de posture), qui serait caractéristique des schizophrènes. Le produit posséderait un pouvoir nette-

dessin en est désorganisé. Sur une telle activité constructive, la mescaline a un pouvoir perturbateur encore plus grand.

En 1951, G. Benedetti donne 100 gammas de L.S.D. à un alcoolique chronique avec hallucinations microzoopsiques, obtenant une symptomatologie hallucinatoire à caractère dramatique, avec intense participation affective et important effet cathartique.

W. Mayer-Gross, W. Mc Adam et J. Walker, en 1951 et 1953, attirèrent l'attention sur les analogies symptomatologiques avec les psychoses exogènes aiguës. Le L.S.D. posséderait une action oligodynamique, bloquant les processus enzymatiques métaboliques du glucose au niveau de l'hexose-monophosphate, c'est-à-dire pendant la phase anaérobie de la glycolyse. Il n'y aurait pas de rapport direct entre l'intensité du trouble métabolique et la gravité de la psychose. Le glucose intraveineux atténuerait les signes de l'intoxication lysergique, peut-être parce qu'il peut être métabolisé directement, sans avoir besoin de passer par l'étape de l'hexose-monophosphate.

En 1951, J. Delay étudie, le premier en France, la L.S.D., avec P. Pichot, et évoque les troubles psychiques de l'ergotisme.

C. Savage (1951) se demande si l'euphorie par intoxication lysergique peut être utilisée au point de vue thérapeutique contre la dépression, celle-ci étant considérée comme un type psychobiologique de réaction. L'administration par voie buccale de 20 gammas entraîne une euphorie intense, avec sentiment de toute-puissance et d'accroissement. Parfois, cependant, on voit une anxiété immotivée, une perte de la conscience et du contrôle de la situation, de la difficulté dans la concentration, avec distorsion globale des fonctions mentales, de l'hyperprosexie, tous les détails du milieu ambiant apparaissant avec une grande netteté. Les illusions et les hallucinations visuelles sont prédominantes, d'abord élémentaires, ensuite figurées, géométriques et plastiques, se transformant et se multipliant rapidement, rappelant ainsi beaucoup ce qui se passe dans les états oniroïdes. Pendant les traitements par la diéthylamide de l'acide lysergique, les besoins d'insuline des diabétiques diminueraient temporairement. Les résultats thérapeutiques se montrent variables et parfois contradictoires. Chez les déprimés (au sens large), le L.S.D. accentue l'état d'anxiété antérieur. Parfois, les hallucinations produites par la drogue pourraient révéler d'importantes composantes inconscientes.

En 1952, L. Matefi expérimente sur lui-même la mescaline et le L.S.D. pour établir les différences des effets psychopathologiques produits par les deux drogues. Le tableau lié à la mescaline rappelle la catatonie, tandis que le syndrome lysergique évoque l'hébéphrénie. Sous l'action du L.S.D., les divers tests de dessin mettent en évidence une tendance à l'expansion et à la prise de contact avec l'ambiance. Avec la mescaline, au contraire, on a une nette tendance à l'isolement par autisme.

E. Blickenstorfer (1952), prenant comme base de départ le concept classique du type de réaction exogène aiguë de Bonhoeffer, rappelle

qu'il existe une différence substantielle entre l'agent toxique primaire (dont l'existence n'a jamais été biochimiquement démontrée) et les facteurs pathoplastiques. Un problème essentiel est de savoir expliquer si les facteurs non spécifiques possèdent une signification étiologique ou pathoplastique. On pourrait peut-être admettre l'existence de facteurs étiologiques secondaires, au sens de Bleuler. Pour Blickenstorfer, le syndrome lysergique est constitué essentiellement par : des troubles de la sphère affective et instinctivo-affective, avec état d'arrêt et dépression ; des troubles de la sphère intentionnelle, avec apparition de tableaux maniaques et hypercinétiques. Il y a une intense nécessité de contact, un comportement ressemblant beaucoup à la régression vers un stade infantile. Une hypothèse possible serait de penser que le L.S.D. aurait la valeur de facteur étiologique intermédiaire entre les facteurs primaires et les facteurs pathoplastiques. Les transformations métaboliques détermineraient l'apparition de substances du type des amines biogènes. En outre, on peut admettre la possibilité que le L.S.D. se montre comme un produit d'un métabolisme perturbé. Une semblable explication hypothétique pourrait être étendue ultérieurement. La résistance des schizophrènes à la drogue serait due précisément à la présence chez eux d'un antigène somatique, qui diminuerait la sensibilité du système nerveux central.

J. Delay, F. Lhermitte, G. et J. Verdeaux (1952), décrivent les modifications de l'électrocorticogramme du lapin par le L.S.D. Celui-ci aplatit le tracé, ce qui indique la suspension de l'activité rythmique spontanée de l'encéphale.

H. J. de Shon, M. Rinkel et H. C. Solomon, en 1952, distinguent trois phases dans la réaction à la diéthylamide, avec une durée totale de 12 à 16 heures. Les symptômes prédominants sont : accélération des processus intellectuels, hyperémotivité avec incontinence émotionnelle, désorientation temporo-spatiale, troubles psychosensoriels et syndromes délirants.

De leur côté, la même année, P. H. Hoch, I. P. Cattell et H. H. Pennes constatent que, chez les schizophrènes, le L.S.D. et la mescaline produisent une accentuation de la symptomatologie préexistante. Cependant, les effets de la seconde drogue, et surtout les hallucinations visuelles, seraient plus intenses et durables que ceux de la diéthylamide.

R. Belsanti (1952) donne à 14 schizophrènes des doses élevées (80 à 400 gammas) de L.S.D., obtenant une exagération des signes antérieurs. Des doses minimales entraînent un léger état de confusion mentale ; des posologies plus importantes déterminent des symptômes de dissociation, des persévérations, une réduction de l'affectivité, de l'hypoboulie, de l'euphorie, des éclats de rire immotivé. Les phénomènes psychosensoriels sont absents. Ainsi, le L.S.D. accentuerait le complexe tableau neurologique, biologique et végétatif (hypotension, mydriase, accentuation des réflexes de posture), qui serait caractéristique des schizophrènes. Le produit posséderait un pouvoir nette-

ment schizogène et déterminerait une action de stress, confirmée par l'éosinopénie. En plus, interviendrait un effet hépatotoxique, conformément aux théories de V. M. Buscaino.

En 1952, A. Poloni et G. Maffezzoni étudient les effets de la bulbo-capnine, de la mescaline et de la diéthylamide sur l'activité cholinergique du tissu nerveux central. Sous l'action de ces substances « schizogènes », les variations du taux de l'acétylcholine se montrent analogues à celles observées dans le cours des syndromes schizophréniques authentiques. Pour la bulbo-capnine apparaît le tableau catatonique, avec réduction de l'activité cholinergique. Ceci rappelle l'hypothèse de Fazio et Sacchi, qui considèrent la catatonie comme due à la diminution de l'activité cholinergique du cortex cérébral. Avec la mescaline, le tableau catatonique est moins typique et ne s'accompagne d'aucune variation de l'activité cholinergique.

G. Alemà (1952), chez un malade aux yeux énucléés, observe, avec 50 gammas de L.S.D., une très légère modification de couleur des hallucinations visuelles, déjà apparues auparavant.

M. Rinkel, J. de Shon, R. Hyde et M. Solomon décrivent, la même année, des manifestations ressemblant à celles de la schizophrénie, avec troubles de l'idéation et du langage, perturbations de l'affectivité et modifications du tonus de l'humeur, presque toujours dans le sens de l'euphorie. D'autre part, ils notent des hallucinations visuelles, des illusions, des signes de dépersonnalisation, une modification du comportement. Les tests mentaux montrent des résultats comparables à ceux observés dans la schizophrénie.

Soumettant au test de Rorschach onze sujets normaux lysergisés, W. A. Stoll obtient, en 1952, un relâchement de tous les processus psychiques, une désinhibition des tendances affectives, la libération imprévue de manifestations psychiques particulières, l'apparition de signes d'allure schizophrénique, des troubles à type de réaction exogène.

D. W. Liddell et H. Weil-Malherbe (1953) constatent que, si la méthédrine produit, chez les schizophrènes, une meilleure accessibilité, avec décharges émotionnelles et verbalisation du matériel antérieurement réprimé, le L.S.D., à la dose de 60 gammas intraveineux, entraîne : arrêt psychomoteur, incohérence, écholalie, persévération, perturbations de l'affectivité. L'humeur passe rapidement, et par oscillations rapides, de l'euphorie marquée à une tristesse profonde. A l'occasion de cette instabilité émotionnelle, le matériel refoulé est mis à jour avec une plus grande facilité. Les déprimés présentent constamment une accentuation de leur état. Chez quelques-uns, les signes psychiques apparaissent tardivement, quarante minutes environ après l'injection intraveineuse, et se traduisent par : anxiété, agitation, maniérisme, grimaces, hallucinations. Il faut remarquer que les phénomènes psychosensoriels semblent plus rares après emploi de la voie intraveineuse. La méthédrine et le L.S.D. ont la propriété commune d'accentuer la symptomatologie préexistante, avec phéno-

mènes cataleptiques et décharges émotives. La libération du matériel réprimé s'obtient plus aisément par la méthédrine ; les rapides modifications de l'humeur, avec euphorie prédominante, seraient une caractéristique particulière de la diéthylamide.

O. H. Arnold et H. Hoff, en 1953, administrent du L.S.D. à des sujets sains et à des alcooliques. Pour des doses de 25 à 100 gammas, les premiers présentent des réactions considérées comme spécifiques par les auteurs : troubles de la conscience du moi, de l'idéation et des perceptions. Chez les alcooliques chroniques, de telles réactions font complètement défaut, surtout dans les cas de délirium tremens. Il y aurait étroite similitude entre la symptomatologie de ce dernier et les effets du L.S.D.

R. W. Hyde, O. von Mering et K. Morimoto (1953), parlant de psychoses lysergiques, soulignent le sentiment d'hostilité, obtenu du fait de la distorsion visuelle. Ils ne précisent malheureusement pas si leurs expériences ont été faites chez des sujets normaux ou chez des malades.

En 1953, G. A. Buscaino et N. Fongia systématisent les deux tendances principales d'évaluation des réactions lysergiques : ou bien on considère la diéthylamide comme un eidétique du groupe des « Phantastika », comme W. A. Stoll, c'est-à-dire on y voit un produit capable de donner des effets psychopathologiques non spécifiques à type de réaction exogène ; ou bien, comme A. M. Becker, on regarde le L.S.D. comme un psychotique, susceptible de déterminer des effets psychopathologiques spécifiques, avec tableaux comparables à ceux des syndromes schizophréniques. Chez des chiens soumis à l'intoxication aiguë et chronique par la diéthylamide, on peut observer des modifications des phosphatases, l'apparition de fréquences rapides à bas voltage à l'électroencéphalogramme, analogues à celles que donnent la mescaline et les barbituriques. L'intoxication lysergique chronique ne serait, ni mortelle, ni même grave. Il semble, au contraire, que l'animal soit en mesure de s'accoutumer au produit.

En 1953, W. Frederking considère que l'état ébrieux obtenu par le L.S.D. permet une analyse approfondie et une libération presque totale du matériel inconscient refoulé. A ce point de vue thérapeutique, le produit serait supérieur à la mescaline. Cependant, une très grande prudence est indispensable dans les cas d'anxiété et de schizophrénie, car la drogue peut exacerber un état antérieur d'anxiété. L'auteur considère comme opportun que l'analyste se soumette au moins une fois à l'action de la diéthylamide pour pouvoir mieux interpréter les phénomènes observés chez les malades.

H. Gastaut, S. Ferrer, C. Castells, avec N. Lesèvre et K. Luschnat (1953), expérimentent chez des sujets normaux, avec 50 gammas par voie buccale, et observent : accentuation importante de la capacité perceptive, tendance à l'hyperactivité, labilité affective, avec euphorie marquée, tandis que les réactions dysphoriques sont plus rares. Les tests d'efficiences montrent une baisse de l'attention, ainsi que des

capacités d'abstraction et de synthèse. A l'électroencéphalogramme on constate : accélération du rythme alpha et apparition de rythme bêta, signes qui tradiraient une hyperexcitabilité neuronale, avec diminution de la filtration des signaux transmis aux centres nerveux.

En 1953, H. Walther Buel, dans une étude critique sur la question, affirme qu'il n'existe pas d'identité étiologique entre les psychoses endogènes et le tableau produit par le L.S.D. On peut parler seulement d'analogie symptomatologique objective et subjective. Ainsi, la psychose expérimentale produite par le L.S.D. peut servir de modèle d'étude pour l'exploration des psychoses endogènes, dans certaines limites seulement. L'auteur parle d'ébriété à coloris délirant, avec prédominance des hallucinations, des troubles du schéma corporel et des expériences de dépersonnalisation.

P. B. Bradley et J. Elkes, en 1953, observent que la stimulation lumineuse intermittente détermine une accentuation des symptômes psychiques généraux produits par le L.S.D. Dans quelques cas apparaît un état crépusculaire.

En 1953, également, S. Katzenelbogen et A. D. Fang insistent sur l'action sympathomimétique du L.S.D., avec nettes modifications de l'émotivité et production verbale accrue.

O. H. Arnold et H. Hoff (1953), dans un nouveau travail, considèrent les troubles du schéma corporel d'origine lysergique comme l'effet d'une régression aux stades primitifs de l'ontogénèse, peut-être due à une interférence de la drogue au niveau des connexions thalamo-corticales.

L. C. Clark, R. P. Fox, F. Bennington et R. Morin, en 1954, auraient établi que le système cataleptique de la succino-déshydrase est inhibé par le L.S.D., tandis que l'activité de la cytochromoxydase serait augmentée.

J. Delay, P. Pichot, B. Laine et J. Perse (1954), montrent l'intrication d'un syndrome toxique et d'un syndrome d'hypertrophie de la personnalité antérieure.

H. Solms est le premier à étudier les effets de la monoéthylamide de l'acide lysergique (L.A.E. 32), en 1954, observant que, tandis que la psychose expérimentale produite par la monoéthylamide ressemble à la stupeur catatonique, celle provoquée par la diéthylamide ressemble beaucoup plus à la schizophrénie hallucinatoire. Une telle ressemblance serait en faveur de la genèse toxique de la schizophrénie (somatose schizophrénique). La psychose expérimentale lysergique, contrairement à la schizophrénie, serait conditionnée par des troubles d'encéphaliques (d'encéphalose au sens de Staehelin).

En 1954, H. H. Pennes signale avoir observé une accentuation de la symptomatologie psychique chez 25 malades traités par le L.S.D. Il obtient : normalisation avec l'amytal, intensification avec la mescaline et la diéthylamide, réponses diphasiques avec la pervitine. Le L.S.D. détermine un accroissement des réponses de type diphasique.

J. D. P. Graham et A. I. Khalidi (1954) étudient l'action du L.S.D.

H. A. Abramson et L. T. Evans (1954) rapportent les résultats de leurs expériences sur un poisson, le *Betta splendens*, qui, par les perturbations de ses mouvements, peut révéler la présence de L.S.D. à une quantité de 0,1 gamma par litre. Parmi les effets moteurs constatés, les plus intéressants sont : celui dit du diabolon de Descartes, par lequel le poisson se déplace vers le haut et vers le bas dans un plan presque vertical, sans mouvements visibles des nageoires ; l'effet « trance-like », avec immobilité complète de l'animal, pendant quelques minutes, et, en cas de mobilisation passive par l'expérimentateur, fixation immédiate dans la nouvelle position composée. Tous les mouvements du poisson lysergisé sont lents, s'opposant nettement à ceux de l'animal normal. Les expériences d'Abramson et Evans offrent une nouvelle méthode biologique de détection de minimes quantités de L.S.D. dans les urines ou dans d'autres liquides organiques qui, à l'état normal (en l'absence de diéthylamide), ne modifient pas le comportement du poisson.

A. Téllez (1954) emploie le L.S.D. chez 25 malades et retrouve dans l'ensemble les symptômes antérieurement décrits.

E. W. Anderson et K. Rowsley (1954) donnent, par voie buccale, 10 à 500 gammas de L.S.D. à quatre sujets normaux et à dix-neuf malades mentaux. Les troubles visuels leur apparaissent comme très fréquents, sous forme de mouvements ondulatoires des contours et des surfaces, distorsion de la perspective, la pièce semblant complètement de travers, le plafond et les angles disproportionnés. La vision des couleurs est notablement modifiée, parallèlement aux variations du tonus de l'humeur. Il n'y a jamais d'hallucinations complexes ; les hallucinations auditives sont exceptionnelles (réverbération des sons, fragments musicaux fugaces). Les paresthésies péribucales sont fréquentes, ainsi que la perception d'une saveur métallique désagréable. Si le sujet absorbe en même temps plusieurs aliments, il perçoit séparément, avec son goût particulier, chacun des aliments élémentaires. Il y a trouble des perceptions spatiales sous forme d'insularité spatiale. Celle-ci est une modification particulière dans la perception des rapports spatiaux, par laquelle les éléments proximaux de l'ambiance apparaissent détachés de l'ambiance elle-même, donnant l'impression d'être coupés de cette ambiance qui prend une allure lointaine et étrange. Les auteurs signalent des troubles de la pensée, un évanouissement et une occultation des idées, une difficulté de concentration avec distraction extrême, de rapides oscillations de l'humeur, une euphorie particulièrement fréquente. Les altérations du moi se manifestent comme un sentiment de dissolution du moi, associé à de l'anxiété, à des syndromes de dépersonnalisation, parfois à un sentiment d'expansion interne et de rajeunissement, une libido exaltée. Les expériences mystiques sont rares. Le sens du temps est altéré. Il y a « insularité temporelle » : seul le présent apparaît réel, le passé et l'avenir semblant très éloignés. Il y a des troubles du schéma corporel, avec sensation de légèreté et de diminution de volume du

corps, impression de lévitation. L'électroencéphalogramme est peu modifié.

B. Sloane et J. W. L. Doust (1954) ne reconnaissent pas à la diéthylamide de propriétés eidétiques, mais seulement le pouvoir d'accentuer l'état antérieur de l'humeur. Le test de Rorschach ne montrerait aucune modification évidente, ni qualitative, ni quantitative.

En 1954, R. A. Sandison, puis le même auteur, avec A. M. Spencer et J. D. A. Whitelaw, administrent le L.S.D. à 36 psychonévrosés pendant un an, à la dose de 25 gammas par semaine. Ils montrent l'importance de la drogue au point de vue psychothérapique. Pour eux, il faut distinguer trois types d'expériences lysergiques : 1) production d'images non spécifiques généralisées (légèreté du corps, modifications des contours, avec plasticité, fluidité et vivacité des couleurs) ; 2) retour à la conscience de souvenirs oubliés et d'expériences infantiles ; 3) éprouvé d'images archaïques, impersonnelles, collectives. Ces dernières seraient les plus importantes dans un but psychothérapique.

G. Gamna, B. Bonfante et E. Villata (1954), publient quatre auto-observations. En plus de la symptomatologie antérieurement décrite, ils signalent un détachement hors de l'espace et du temps, avec hallucinations somatiques. Les mains apparaissent, tantôt grandes, tantôt petites, avec oscillations pendulaires. En accord syntone avec le tonus de l'humeur (euphorie avec tendance à l'ironie et à l'agression), les visages des personnes présentes apparaissent grotesques. Les images photographiques prennent un aspect inhabituel de relief et de profondeur. Il y a de nettes perceptions eidétiques d'images posthumes ; des troubles dans l'évaluation du temps écoulé qui semble, par erreur, trop long. On note des hallucinations visuelles : la parole pensée apparaît projetée sur le papier avant d'être écrite. Les yeux fermés, se présentent des scènes plastiques, colorées, kaléidoscopiques. Des épisodes pathologiques interprétatifs sont fréquents ; les sujets ont l'impression d'être regardés avec insistance. Pour les auteurs, le L.S.D., malgré les différences constitutionnelles entre les individus, produit une symptomatologie caractérisée par un schéma fondamental très semblable dans les divers cas. Les divergences dans les protocoles peuvent répondre à la capacité d'introspection plus ou moins grande des sujets, et à la possibilité plus ou moins développée de communiquer leur propre expérience. D'autre part, le tableau de l'intoxication lysergique n'est aucunement comparable aux symptômes d'une affection mentale. Au maximum, il pourrait seulement évoquer le groupe des signes oniroïdes, avec conscience conservée, mais crépusculaire, avec états hallucinosiques et de rêve, liés à un syndrome général d'intoxication légère.

H. Hoagland, M. Rinkel et R. W. Hyde (1955), étudient le comportement de l'excrétion des phosphates inorganiques chez des sujets normaux lysergisés et chez des schizophrènes. Ils trouvent des analogies intéressantes, surtout en ce qui concerne la réponse diminuée à

la corticotropine. De ce fait, ainsi que de l'action inhibitrice du L.S.D. sur la sérotonine, ils déduisent l'importance de l'altération du métabolisme aminique, comme effet de troubles enzymatiques des oxydations cérébrales et comme cause de symptômes psychiques.

En 1955, B. Callieri et M. Ravetta consacrent un important mémoire aux effets du L.S.D. sur les signes psychiques de la schizophrénie, utilisant la drogue chez 14 malades, dont 11 schizophrènes. La diéthylamide se montre très avantageuse pour l'approfondissement nosologique des syndromes schizophréniques. L'analyse structurale de la psychose-modèle montre la prédominance de l'action psychotique chez le malade et de l'effet eidétique chez le normal. L'action schizogène du produit est loin d'être démontrée, et il faut se garder de toute hypothèse prématurée et sans fondement. Il faut reconnaître seulement que le L.S.D. est utile cliniquement pour le diagnostic différentiel dans le domaine des formes processuelles initiales, et très précieux pour l'étude psychopathologique du « mode d'être du thème ». L'analyse détaillée des symptômes processuels des schizophrènes lysergisés montre un certain enrichissement thérapeutique, mais pas de productions formelles nouvelles.

E. P. Nunes (1955) compare l'action du L.S.D. et celle de la pervitine chez des malades en phase de rémission. Le second produit est capable de déterminer des syndromes schizophréniques ou maniaco-dépressifs semblables aux tableaux antérieurs. Le L.S.D. se révèle doué d'une certaine polarité schizogène, déclenchant des processus schizophréniques, et entraînant l'apparition de syndromes d'allure schizophrénique, même chez des maniaques.

J. J. Sauri et A. C. de Onorato (1955) observent chez les schizophrènes traités par la diéthylamide une rupture de l'autisme par polarisation de l'état d'âme dans le sens de l'exaltation ou de la dépression. Ils présentent des dessins colorés produits par leurs malades et très démonstratifs.

En 1955, également, R. Belsanti précise, à la suite de ses expériences, que le L.S.D. à doses basses (60-100 gammas) a une action euphorisante, désinhibante, utilisable dans la psychothérapie des névrotiques ; à doses élevées (300 gammas), l'action est catatonisante, avec appoint confusionnel. Chez des sujets non schizophrènes, le L.S.D. à petites doses, pendant plusieurs jours, détermine un tableau dissociatif réversible.

A. Cerletti et E. Rothlin (1955) étudient l'antagonisme entre la 5-hydroxytryptamine et les dérivés de l'acide lysergique.

I. Sanguineti, V. U. Negri et R. Larrichia (1955) analysent les rythmes électriques cérébraux chez les malades mentaux après administration de mescaline et de L.S.D. Il y a, dans l'ensemble, raréfaction et accélération du rythme alpha.

P. A. Shore, S. P. Silver et B. B. Brodie (1955) comparent les effets déterminés sur le cerveau par la réserpine, la sérotonine et le L.S.D.

Ils étudient de même l'action réciproque de la sérotonine et de la diéthylamide sur le système nerveux central.

G. Tonini et C. Montanari (1955) décrivent les effets psychiques de la monoéthylamide de l'acide lysergique et en font le parallèle avec ceux de la diéthylamide.

M. E. Jarvik, H. A. Abramson et M. W. Hirsch (1955), étudiant une série de drogues, montrent que le L.S.D. vient en tête pour le nombre de signes subjectifs observés par les sujets.

F. Giberti et L. Gregoret (1955) rapportent leurs premières expériences sur l'antagonisme psychopharmacologique entre L.S.D. d'une part, chlorpromazine et résérpine, d'autre part.

Le métabolisme de la diéthylamide est étudié par E. S. Boyd et ses collaborateurs (1955) à l'aide de molécules marquées au carbone radioactif.

N. Agnew et A. Hoffer (1955) montrent que l'acide nicotinique atténue généralement le syndrome lysergique, sauf pour certains sujets, chez lesquels apparaît un tableau schizophréniforme.

A. Levine et ses collaborateurs (1955) retrouvent, par l'emploi de tests psychologiques, une assez profonde modification de la personnalité, au cours de l'expérience lysergique : activité imaginative accrue, tendance interprétative, régression à des modes antérieurs de défense, fortification de l'orientation égocentrique, anxiété, tension, réactions émotionnelles plus apparentes, troubles perceptifs, comportement souvent paranoïde, parfois exaltation de la libido.

A. S. Marrazzi et E. R. Hart (1955) étudient les relations entre les hallucinogènes et les fonctions adrénergiques cérébrales.

M. Rinkel et H. S. Solomon (1955) pensent que la diéthylamide peut interférer avec le métabolisme de l'adrénaline.

L. Berlin et ses collaborateurs (1955) décrivent les effets de la mescaline et de la diéthylamide sur les processus cérébraux relatifs à l'activité créatrice. Il y a désorganisation des perceptions spatiales, dissociation entre forme et couleur, diminution de la motivation au travail.

H. A. Abramson et ses collaborateurs (1955) étudient le Bender Gestalt Test sous acide lysergique.

Dans ses essais chez 5 sujets normaux et chez 5 schizophrènes chroniques, J. Mariategui (1956), employant la voie intramusculaire, retrouve des altérations variées des diverses sphères de l'activité mentale des sujets normaux. Chez les schizophrènes, les symptômes antérieurs étaient accentués ; d'autres apparaissaient, semblant correspondre à des manifestations morbides demeurées virtuelles jusque-là. Les signes neurovégétatifs étaient sensiblement identiques dans les deux séries, avec prédominance d'une atteinte sympathique. A l'acmé de l'expérience lysergique se produisaient des perturbations électro-encéphalographiques.

L'année 1956 est marquée par la réunion à Princeton, du 21 au 23 mai, d'une importante conférence de neuropharmacologie, dont H. A.

Abramson publie ensuite les comptes rendus. Au cours de la réunion, cet auteur évoque les effets antagonistes des extraits de cerveau de poisson combattant, après intoxication par le L.S.D. M.E. Jarvik rapporte ses observations, faites chez l'escargot lysergisé. J. Elkes consacre une importante étude aux effets des drogues psychosomimétiques chez l'animal et chez l'homme. Il accorde une grande place à l'électroencéphalogramme pour essayer de mieux connaître les mécanismes d'action de diverses drogues psychopathogènes. D. Purpura cherche à déterminer l'origine des potentiels corticaux de surface à la lumière de l'intoxication lysergique, sachant que celle-ci frappe électivement certains groupes de neurones.

T. Yamada et A. Takumi (1956) étudient les effets de l'histamine sur les symptômes lysergiques. L'action inhibitrice de l'histamine est très semblable à celles du succinate et de l'acide nicotinique.

A. Poloni (1956), explorant chez le cobaye les interactions entre les effets de la chlorpromazine et de la réserpine, ainsi que ceux des schizogènes et de la sérotonine, montre que si le L.S.D. et la mescaline sont injectés en même temps que la sérotonine il y a activation de la sérotonine corticale, inactivation de la sérotonine basale, ainsi que de l'activité cholinergique, dans les deux secteurs

D. L. Keller et W. W. Umbreit (1956) soumettent un poisson : *Lebistes reticulatus*, à la diéthylamide, et observent que l'animal intoxiqué continue à nager contre la paroi de l'aquarium, sans s'apercevoir qu'il ne peut avancer. Le traitement préventif ou simultané par la sérotonine ne modifie pas le comportement. Au contraire, l'administration préalable d'indol ou de tryptamine prolonge la durée d'action du L.S.D. Chez la souris, la diéthylamide provoque des secousses imprévues de la tête au plus léger contact de la nuque. Si on injecte simultanément L.S.D. et indol, les secousses, au lieu d'une heure, durent une ou plusieurs semaines. La réserpine inhibe l'action lysergique.

H. A. Abramson (1956) montre que le L.S.D. intensifie les relations entre sujets et médecins pendant la phase d'exaltation de l'expérience. Il faut bien connaître les modalités du transfert et du contre-transfert chez des sujets lysergisés.

C. W. Sem Jacobsen (1956), dans ses recherches électroencéphalographiques, observe parfois l'apparition de pointes sous l'action du L.S.D.

N. A. Bercel, L. E. Travis et L. B. Olinger (1956) étudient les psychoses-modèles par L.S.D. chez 25 sujets normaux. Dans dix-huit cas il y a des anomalies perceptives ; les illusions et les hallucinations élémentaires sont fréquentes, mais les hallucinations figurées ne se voient que trois fois. Dix sujets présentent des métamorphopsies et de la micropsie ; neuf, de l'hyperacousie ; un, des parosmies. Les synesthésies et les troubles du schéma corporel surviennent chez 17 sujets. Quatorze ont des réactions paranoïdes avec impression d'hostilité et interprétations ; quatorze, également, des troubles de l'appréciation du temps. Au point de vue affectif, le tableau hypomaniaque

avec euphorie se montre dans huit cas, la dépression dans deux, l'anxiété dans sept. Les auteurs conseillent de tenir compte de l'action du L.S.D. sur la membrane cellulaire et sur le métabolisme hydrocarboné des neurones, surtout au niveau des circuits diencephalo-hippocampo-temporaux.

E. V. Evarts (1956), chez le singe, non anesthésié, injecte par voie intraveineuse de la bufoténine et de la diéthylamide, et obtient des troubles sensoriels importants sans déficit musculaire.

L. Garelo et G. Dolce (1956) notent l'action résolutive du L.S.D. sur la catalepsie expérimentale par la 5-hydroxytryptamine.

Des modifications significatives du M.M.P.I. sont observées par R. E. Belleville (1956) avec la diéthylamide.

H. et V. Goldenbergh (1956) obtiennent une inhibition de la cholinestérase sérique par les dérivés de l'acide lysergique.

C. Ruiz Ogara et ses collaborateurs (1956) retrouvent un tableau uniforme chez les normaux et les névrotiques. Cependant, chez les schizophrènes, le L.S.D. accentue les symptômes antérieurs.

P. Rovetta (1956) explore les réponses évoquées au niveau du système optique du chat, sous l'action de la diéthylamide et de la mescaline.

Pour Berthiaume (1956), l'intoxication lysergique se traduit par un syndrome exogène et l'exagération des traits de la personnalité antérieure.

Avec ses collaborateurs, H. A. Abramson (1956) étudie les mécanismes de la tolérance au L.S.D.

B.E. Schwarz, R.G. Bickford, D.W. Mulder et H.P. Rome (1956) pensent que la diéthylamide agit de manière diffuse sur l'encéphale et ne touche pas une aire spécifique.

A. Sjoerdsma, C. Kornetsky et E. V. Evarts (1956) s'intéressent aux antagonistes du L.S.D.

Etudiant les modifications de l'écriture sous l'influence du L.S.D. et de six drogues apparentées, M. W. Hirsch, M. E. Jarvik et H. A. Abramson (1956) observent trois fois des lettres plus grandes qu'avec des placebos, deux fois des lettres plus petites. L'écriture est particulièrement irrégulière avec la diéthylamide.

A. Tallaferro consacre, en 1956, un livre à la mescaline et au L.S.D. 25. Il estime les modifications produites par les deux drogues comparables à celles de la schizophrénie et de la psychose maniaque dépressive, mais admet une certaine relation avec la personnalité antérieure du sujet. La toxicité de la diéthylamide se montre basse. Il n'y a pas de phénomène d'accoutumance.

Avec L. Gregoretti et G. Boeri, F. Giberti (1956) essaie le L.S.D. chez 35 psychonévrotiques, avec des doses de 30 à 200 gammas. L'effet favorable peut être dû au pouvoir déréalisant et dépersonnalisant, à l'action cathartique, au « choc ». Ce traitement semble utile chez les obsédés et dans les cas d'hystérie ancienne. La psychothérapie d'appoint est indispensable.

Rothlin E. et Cerletti A. (1956) font une soigneuse étude systématique de la diéthylamide, concluant à l'absence d'une explication satisfaisante des modes d'action de la drogue. Il leur paraît possible d'admettre l'intervention de processus enzymatiques. Aucun résultat certain n'a été obtenu malgré de nombreuses recherches, portant sur L.S.D. et cholinestérase, L.S.D. et amino-oxydase, enzymes du métabolisme hydrocarboné.

H. Solms (1956) examine les relations entre structure chimique et psychoses et conseille l'analyse pharmaco-psychiatrique comparative. Cette méthode est susceptible d'aboutir à d'intéressantes découvertes.

A l'issue d'un travail consacré à la réponse de sujets normaux aux dérivés de l'acide lysergique (di- et mono-éthylamides), J. M. von Felsinger, L. Lasagna et H. K. Beecher (1956) concluent que, pour le L.S.D., les changements en signes vitaux furent peu importants, les étourdissements, le tremblement, les paresthésies, fréquents. Les modifications de l'humeur comprenaient généralement de la tension, des rires immotivés ; plus rarement de l'euphorie. La pensée était ralentie et gênée. Dans la moitié des cas, il y avait des troubles de la perception. Le test de Rorschach révélait une sorte de caricature de l'état antérieur. Avec la mono-éthylamide, il y avait surtout hypertension, tachycardie, polypnée, nausées, étourdissement ; confusion, appréhension ; parfois, sentiment d'hostilité. Avec les deux drogues, le degré de réaction était parallèle au dérèglement de la personnalité.

S. Salvatore et R. W. Hyde (1956) administrent à dix-huit sujets une dose de L.S.D. d'un gamma par kilogramme de poids. L'observation dure huit heures et on note, chaque heure : la sociabilité, l'anxiété et l'appréhension, l'irritabilité et l'hostilité, les symptômes neuromusculaires ; les troubles cutanéovasculaires ; le sentiment d'étrangeté ; la confusion mentale, les troubles perceptifs, le sentiment d'irréalité, le rire et le pleurer immotivés. Il apparaît que les processus de sociabilité et d'anxiété sont beaucoup plus évidents à la première heure quand les effets de la drogue n'ont pas encore atteint leur maximum. Les signes somatiques commencent pendant la première heure et sont à leur acmé à la seconde. Les troubles perceptifs, présents dès la première heure, augmentent à la deuxième, pour arriver au maximum à la troisième. Le sentiment d'irréalité augmente progressivement de la deuxième à la sixième heures. A la quatrième heure se montre le maximum de la confusion mentale. Toute la symptomatologie diminue après la sixième heure.

J. M. Mac Donald et J. A. V. Galvin (1956), dans un article sur les états psychotiques expérimentaux, rapportent les résultats obtenus avec la diéthylamide chez 50 malades. Ils notent l'acmé de l'expérience au bout de deux heures, décrivent des sensations de faiblesse, des palpitations, de l'anorexie, des nausées, une élévation de la tension artérielle, des troubles de l'élocution, de l'ataxie. Les troubles visuels s'observent chez 26 malades : figures aux couleurs vives, aux formes plus ou moins géométriques, très mobiles. Le sol semble

onduler. Dans sept cas, il y eut des hallucinations auditives ; dans un tiers des cas, des signes de dépersonnalisation, entraînant une anxiété intense ; les troubles de la perception temporelle et spatiale sont fréquents. Le temps s'écoule trop vite ou trop lentement. Les auteurs ne concluent pas à la similitude entre psychose lysergique et schizophrénie, mais admettent une grande ressemblance.

D. de Caro (1956) décrit les modifications électroencéphalographiques provoquées par la diéthylamide chez l'homme, pendant le sommeil anesthésique (par somnifène et largactil). Le L.S.D. provoque le réveil, avec changements typiques du tracé. D'autre part, chez des sujets lysergisés, le somnifène et le largactil ne peuvent produire le sommeil. Dans un autre article, le même auteur considère la diéthylamide comme un antagoniste des barbituriques et de la chlorpromazine.

I. Sanguinetti, G. C. Zapparoli et R. Larriehia (1956), chez 36 malades mentaux, administrent de la diéthylamide et de la mescaline, vingt et un recevant les deux drogues, les autres étant soumis à l'action d'une seule. Pour le L.S.D., la voie intraveineuse était préférée. Les malades étudiés comprenaient vingt schizophrènes, cinq dysthymiques, deux cas de psychose hallucinatoire chronique, quatre épileptiques, cinq personnalités psychopathiques. Les effets psychopathologiques induits par les deux drogues sont très comparables et réalisent une forme de réaction exogène de Bonhoeffer. Les auteurs ne pensent pas à l'utilisation des deux produits dans un but diagnostique, ou comme contrôle de la guérison. Ils ne croient pas à leur valeur thérapeutique dans les psychonévroses et les psychoses. La fréquence des signes de perturbation hépatique leur fait admettre l'intervention d'un facteur de trouble du foie dans la genèse des intoxications mescalinique et lysergique.

G. Alemà et G. Donini (1956) rapportent les résultats obtenus, dans deux cas d'agnosie visuelle, par l'emploi de la diéthylamide.

L. Hurst, H. Reuning, A. J. van Wyk, H. S. Crouse, P. J. Booysen et G. Nelson (1956) consacrent un symposium à la diéthylamide. Ils comparent les symptômes observés chez six sujets lysergisés aux descriptions de la littérature, insistent sur les troubles perceptifs, sur le détachement de la réalité, sur la distraction, l'impossibilité de concentration.

D. Bente et ses collaborateurs (1956) montrent le ralentissement de l'électroencéphalogramme, tandis que B. E. Schwarz, C. V. Sem-Jacobsen et M. C. Petersen, comparent les effets de la mescaline, du L.S.D. et de l'adrénochrome sur l'électroencéphalogramme de l'homme.

P. Passouant, Th. Passouant-Fontaine et J. Cadilhac (1956) étudient l'action de la diéthylamide sur le comportement et sur les rythmes corticaux et rhinencéphaliques du chat chronique. A la dose de 50 à 200 gammas par kilogramme, par voie intramusculaire, la drogue est employée chez des animaux porteurs de nombreuses électrodes intra-

cérébrales. Jusqu'à 70-100 gammas par kilo, le comportement est peu changé. A doses plus fortes, il y a de l'agitation motrice, de l'instabilité. L'activité électrique spontanée est très altérée : ondes sinusoïdales larges et lentes. Les modifications du tracé persistent après injection d'une haute dose de réserpine ou de sérotonine qui entraîne des changements moteurs et végétatifs importants.

P. B. Bradley et A. J. Hance (1956), par injections intrapéritonéales de L.S.D., précédant ou accompagnant des injections intraventriculaires d'adrénaline ou de sérotonine chez le chat conscient, observent peu de changements du comportement. Mais l'électroencéphalogramme est perturbé. Par voie intraventriculaire, la diéthylamide donnerait des effets opposés à ceux des autres voies.

Avec J. Thuillier, J. Delay (1956) étudie les problèmes posés par la psychiatrie expérimentale et la psychopharmacologie. Il réserve une place importante à la diéthylamide de l'acide lysergique.

Ils se réfèrent particulièrement aux problèmes des antagonistes du L.S.D. et des rapports avec la sérotonine. Apparemment sans action sur l'aminooxydase, la diéthylamide agirait sur les tryptamino-récepteurs comme la nicotine sur les ganglions : excitant dans une première phase, puis paralysant à fortes doses.

L'ouvrage de Wolfgang de Boor : « *Pharmakopsychologie und Psychopathologie* » (1956) reprend les points essentiels de la discussion.

Sur une souche particulière de rats albinos, M. Beluffi (1957) obtient des mouvements de manège après l'injection sous-cutanée de L.S.D. (un à deux milligrammes).

H. A. Abramson et ses collaborateurs (1957), chez le poisson siamois combattant étudient les antagonistes de la diéthylamide.

Dans un ouvrage consacré aux relations de la psychiatrie à la pharmacologie, A. Wikler (1957) réserve un chapitre au L.S.D.

Th. Kammerer et ses collaborateurs (1957), dans un cas de schizophrénie chez une malade de 46 ans, observent, par le L.S.D., une légère accélération du débit verbal, sans modification structurale.

D. P. Purpura retrouve, avec ses collaborateurs (1957), une action inhibitrice de la diéthylamide sur les dendrites du cortex humain.

M. Perrault et B. Clavel (1957) montrent que le L.S.D. est un antagoniste des effets psychiques de la sérotonine chez l'animal. Fait important, certains dérivés de l'acide lysergique ne sont pas hallucinogènes, mais conservent leurs propriétés antisérotoniniques.

Le livre de W. S. Fields (1957) : « *Brain mechanisms and drug actions* », contient un article de H. E. Hinwisch et F. Rinaldi sur l'antagonisme du Frenkel et de la diéthylamide au niveau de la substance réticulée, ainsi qu'un autre article (de Eva Killam) sur les rapports entre L.S.D. et tranquillisants.

R. M. Burton, M. A. Sodd et A. Goldin (1957) étudient quelques effets de la diéthylamide sur l'anesthésie barbiturique. Le L.S.D. prolonge cette anesthésie, contrairement à la diéthylamide de l'acide

2-bromo-d-lysergique (B.O.L. 148). *In vitro*, le pentobarbital apparaît comme un inhibiteur compétitif du métabolisme du L.S.D.

G. Gamna, G. Gandiglio et A. Rivolta (1957) mesurent les indices végétatifs dans un groupe de schizophrènes et de dysthymiques, après administration de mono-éthylamide de l'acide lysergique. Les changements les plus importants concernent la courbe d'hypoglycémie provoquée par l'insuline.

R. S. Liebert (1957) recherche les effets du L.S.D. sur la perception visuelle de verticalité chez les schizophrènes et chez les adultes normaux. Chez ces derniers, la diéthylamide trouble cette perception ; chez les premiers, elle augmente la distorsion, mais de façon non significative.

T. J. Haley et J. Rutschmann (1957) déterminent les concentrations cérébrales de L.S.D. après injection intraveineuse ou intracérébrale chez des animaux conscients. Un résultat surprenant est la rapidité avec laquelle, après administration intracérébrale, la drogue quitte le cerveau, apparaît dans le foie et est excrétée par l'intestin.

Avec B. Wapner et H. Werner (1957), R. S. Liebert aboutit à des résultats identiques.

Une action antidiurétique de la diéthylamide est retrouvée chez l'homme par M. W. Kies et ses collaborateurs (1957).

C. Kornetsky, H. Humphries et E. V. Evarts (1957) notent, avec le L.S.D., une perturbation de tests intellectuels et perceptifs, mais pas de différence significative des tests moteurs.

E. Rothlin (1957) fait une importante étude pharmacologique de la diéthylamide de l'acide lysergique et de quelques-uns des composés voisins.

J. Mariategui et M. Zambrano (1957) décrivent les psychosyndromes expérimentaux avec les dérivés de l'acide lysergique, et exposent les résultats de leurs expériences avec la diéthylamide et la mono-éthylamide. La première drogue, au cours des psychoses endogènes, exerce une action psychotisante, non spécifique, mettant en évidence, intensifiant ou réactivant les symptômes morbides, chez les schizophrènes comme chez les maniaque-dépressifs. La diéthylamide semble utile pour l'exploration des schizophrènes, surtout dans les formes oligosymptomatiques ou en cas de dissimulation. La mono-éthylamide, chez deux sujets normaux, produit des psychosyndromes ressemblant à ceux de la diéthylamide. A doses plus élevées, la mono-éthylamide agit sur la volonté et la sphère instinctive. Peut-être serait-elle à essayer dans le traitement des états d'agitation.

Dans une importante Thèse, de Paris, D. Widlocher (1957) fait une étude très documentée, inspirée par le professeur Delay, sur le L.S.D. 25, en centrant son travail sur les données de la psychopathologie expérimentale. La drogue exerce un effet périphérique direct sur la fibre lisse à type d'excitation, qu'il ne faut pas confondre avec les effets sur le système autonome d'origine centrale, de type surtout sympathomimétique. L'action hyperthermisante est à souligner, ainsi

que celle sur le comportement de certains animaux, en particulier sur la souris tournante préparée par l'imino-B-B'-dipropionitrile.

Dans les modifications psychiques chez l'homme, Widlocher insiste sur la constance des troubles du cours de la pensée (difficulté de concentration, d'attention, d'expression), sur l'importance des phénomènes oniroïdes, des sentiments d'étrangeté et de dépersonnalisation, sur les changements de l'humeur. L'apparition des signes psychosensoriels a paru nécessiter des doses élevées. L'auteur rapproche la psychose expérimentale des psychoses toxiques et se montre peu favorable à la notion de schizophrénie expérimentale. Un utile rapprochement est à faire avec les bouffées délirantes et avec la psychose confuso-onirique. Les altérations électrophysiologiques n'ont rien de spécifique. L'étude des antagonismes offre certaines possibilités. Au point de vue thérapeutique, Widlocher envisage plutôt le L.S.D. comme un adjuvant de la psychothérapie, que comme un moyen de traitement étiologique des psychoses.

Avec Ph. Benda, il refait une étude d'ensemble de la question (1957).

Du 9 au 11 mai 1957 se réunit à Milan un symposium international sur les drogues psychotropes. Le L.S.D. y retient particulièrement l'attention. E. Rothlin fait une étude pharmacologique de la diéthylamide de l'acide lysergique et de substances apparentées. Il décrit les effets périphériques directs et les effets centraux (autonomes, moteurs, psychiques), et évoque l'antagonisme L.S.D.-5-hydroxytryptamine. H. C. B. Denber se consacre aux états psychiques provoqués artificiellement, tandis que K. H. Grinzel envisage les effets de la diéthylamide sur quelques réflexes autonomes : vasomoteur, respiratoire et intestinal. S. Norton précise comment les modalités de comportement peuvent être une technique d'étude des drogues psychotropes. D. S. Blough consacre un rapport aux effets de produits tels que le L.S.D. sur le comportement des pigeons. J. Thuillier et H. Nakajima donnent les résultats de leurs expériences sur l'action comparée des drogues psychotropes sur la souris tournante (par l'imino-B-B'-dipropionitrile : souris I.D.P.N.). M. Monnier montre l'action topique de certains produits (dont la diéthylamide) sur l'activité électrique du cortex, du rhinencéphale et du méso-diencephale chez le lapin non anesthésié. J. Olds, K. Killam et S. Eiduson décrivent les effets des tranquillisants sur l'autostimulation du cerveau. Le L.S.D. abolit, pour une courte période, cette autostimulation. Exceptionnellement, il peut l'augmenter. T. J. Haley étudie les actions pharmacologiques des injections intracérébrales de certaines drogues. S. Szára compare les effets psychotiques des dérivés tryptaminiques avec ceux de la mescaline et du L.S.D.

T. Yamada et ses collaborateurs (1957) explorent les effets facilitants des antihistaminiques sur l'action du L.S.D.

Lors du deuxième Congrès mondial de psychiatrie, tenu à Zurich, du 1^{er} au 7 septembre 1957, plusieurs communications sont consacrées au problème des psychoses expérimentales en général et à la diéthyl-

amide de l'acide lysergique, en particulier. J. E. Thuillier, H. Nakajima, D. Widlocher, P. Rumpf et G. Thuillier étudient la structure chimique et l'activité des drogues psychopathogènes, et exposent les résultats de leurs recherches pharmacologiques et cliniques sur de nouveaux composés organiques, analogues structuraux simplifiés du L.S.D. Il est possible de mettre en évidence, dans la formule de l'acide lysergique, les noyaux des acides N-méthyl-tétrahydro-1, 2, 5, 6, pyridine-carboxylique-3, et N-méthyl-dihydro-quitroléine-carboxylique-3. N. A. Bercel et L. E. Travis développent une théorie sur le mécanisme de réactions paranoïdes dans les psychoses expérimentales. Le L.S.D. est donné à 25 sujets normaux. Chez 15 apparaissent des réactions paranoïdes. J. Roubiček montre les similitudes et les dissemblances entre la schizophrénie et les psychoses expérimentales par le L.S.D. Sur 115 sujets (normaux et malades mentaux) ont été faites 142 épreuves lysergiques. Il y a de nombreux points communs entre schizophrénie aiguë avec excitation d'une part, psychoses lysergiques d'autre part. Mais il y a des différences importantes : les perceptions visuelles, rarement troublées dans la schizophrénie, le sont fréquemment après administration de L.S.D. A petites doses, la diéthylamide tend à extérioriser les traits de la personnalité, tandis que le processus schizophrénique conduit à de graves troubles de la personnalité. L'électroencéphalogramme est différent. M. Leuner apporte une contribution expérimentale aux conceptions sur la genèse de la schizophrénie. E. Egana et S. Candiani décrivent les effets du L.S.D. sur le comportement de rats et sur les indices métaboliques du système nerveux central. C. Fazio et U. Sacchi étudient la catalepsie expérimentale dans le cadre des études sur la schizophrénie : le L.S.D. exerce une action protectrice sur la catalepsie sérotoninique et sur les lésions histologiques produites par la sérotonine chez le *Carassius auratus*. La diéthylamide est seulement efficace quand elle est administrée avant la sérotonine. J. Cahn et Mlle M. Hérold signalent les modifications du métabolisme cérébral chez le lapin *in vivo* sous l'action du L.S.D. 25 et du cardiazol, et les effets de certains antagonistes du L.S.D. 25 et du cardiazol. Il apparaît qu'un corps doté de propriétés antilysergiques, en ce qui concerne les effets électroencéphalographiques, ne possède ces propriétés qu'en intervenant sur les modifications du métabolisme cérébral produites par l'acide lysergique. H. A. Abramson et ses collaborateurs montrent que, sous la diéthylamide, la participation du malade aux thérapeutiques de groupe est augmentée. Le groupe comprend le sujet à traiter, un autre sujet non psychotique, non entraîné scientifiquement, enfin, un individu entraîné. A. J. Martin étudie les réactions schizophréniformes observées au cours des thérapeutiques lysergiques chez des malades d'hôpitaux de jour. Deux cas sont présentés, témoignant de l'action heureuse de la diéthylamide. H. Photiades et G. Anastasopoulos consacrent une communication aux modifications des tableaux schizophréniques par le L.S.D. Leurs recherches portent sur 22 malades, avec des doses de 1, 2,

4, gammas par kilogramme de poids, en administration orale. A côté de perturbations légères de la conscience apparaissent des symptômes jusqu'alors latents, ainsi que des signes de nature schizophrénique pure. Enfin, St. Lesse fait des commentaires généraux sur la recherche pharmacologique et donne les résultats obtenus chez 25 malades.

*
**

G. Tonini (1957) montre l'importance des facteurs psychopathologiques et de la dose dans le développement des psychoses expérimentales. Il compare à ce sujet l'action de la mescaline, de la monoéthylamide et de la diéthylamide. A. Balestrieri et D. Fontanari (1957) étudient les rapports entre L.S.D. et épilepsie. G. H. Friend et W. Antopol (1957) exposent les effets des composés psychomimétiques sur la pseudocholinestérase humaine. R. Pierre (1957) décrit l'influence de la sérotonine, de dérivés de la phénothiazine, de stéroïdes, de tranquillisants, sur l'électroencéphalogramme du lapin intoxiqué par le L.S.D. A. Dimascio, M. Greenblatt et R. W. Hyde (1957) reprennent l'étude des effets de la diéthylamide.

Pour un supplément de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale*, publié en 1957, J.-M. Sutter et Y. Pelicier font une revue systématique des « substances hallucinogènes », et donnent l'essentiel des connaissances acquises sur la diéthylamide.

B. Callieri et M. Rovetta (1957) rapportent les résultats d'expériences psychopathologiques sur l'action combinée de la mono- et de la diéthylamide de l'acide lysergique. Il ne semble pas exister d'action antagoniste de la monoéthylamide sur la diéthylamide. Il y aurait plutôt un renforcement de la symptomatologie préexistante.

Dans le livre de P. H. Hoch et J. Zubin, consacré à la psychopathologie expérimentale, le premier de ces auteurs fait une étude de la diéthylamide dans ses rapports avec la schizophrénie. O. von Mering, K. Morimoto, R. W. Hyde et M. Rinkel, décrivent les phénomènes de dépersonnalisation produits expérimentalement. Ils distinguent : des changements du moi, des changements des autres, des objets et de l'environnement physique, enfin des changements dans les processus généraux de la pensée. Les distorsions spécifiques sont intimement liées à l'environnement social du sujet. J.-P. Cattell envisage l'emploi des drogues (dont le L.S.D.) dans la recherche psychodynamique. H. H. Pennes décrit les effets de ces drogues sur la psychopathologie clinique. Le L.S.D. et la mescaline produisent une intensification des symptômes plus régulièrement que l'amytal et la pervitine.

En 1958, la question des psychotropes (parmi lesquels la diéthylamide de l'acide lysergique) est reprise par Jean Delay, qui publie également, avec Ph. Benda, un très important mémoire sur l'expérience lysergique. L'étude porte sur 75 malades : 16 cas de délires chroniques, 6 de schizophrénie, 3 bouffées délirantes aiguës, 3 psy-

choses puerpérales, 12 personnalités psychopathiques, 6 mélancolies involutives, 4 démences et 25 syndromes névrotiques (névrose anxieuse, névrose obsessionnelle, hystérie). Le L.S.D. a été administré le plus souvent par voie intraveineuse, plus rarement buccale, intramusculaire ou intrarachidienne. Les auteurs décrivent soigneusement les signes psychiques et les modifications psychopathologiques. Troubles du comportement, anomalies de l'expérience subjective du propre corps, phénomènes relatifs à la sphère perceptive et à l'imagination (y compris les mécanismes hallucinatoires et hallucinosiques, les hallucinations hypnagogiques), perturbations dans l'appréciation subjective de la dimension du temps, modalités des rapports établis avec l'observateur ou les autres personnes assistant à l'expérience, font l'objet de descriptions détaillées, illustrées d'exemples. Quelques autres données sont ensuite discutées : variabilité des modes d'apparition des symptômes selon la voie d'introduction, modifications du tableau clinique après injection de chlorpromazine ou administration d'autres substances. La chlorpromazine est utilisée habituellement pour interrompre l'expérience. Les auteurs donnent une description des différents tableaux symptomatologiques au cours des diverses affections mentales soumises à la diéthylamide. Puis ils reprennent les éléments de la psychopathologie du L.S.D., insistant sur certains aspects essentiels : modifications de la structure du temps, valeur de l'analyse des phénomènes cénesthésiques et des modalités de perception lysergique, isolement et « indépendance » qui s'établissent entre le sujet et le monde extérieur, interférant ainsi sur le temps vécu. La particularité de l'expérience lysergique, par rapport aux phénomènes vécus sous l'action d'autres substances, résiderait, non pas dans les propriétés hallucinogènes du L.S.D., mais plutôt dans son action désocialisante, détemporalisante, désanimante.

Tandis que G. B. Koelle fait une étude pharmacologique de la mescaline et de la diéthylamide, M. Feld, J. R. Goodman et J. A. Guido (1958) rapportent leurs observations cliniques et biologiques. L'intérêt capital du L.S.D. est, pour eux, de provoquer la résurgence d'états de conscience oubliés ou refoulés, de les réactiver (parfois sous forme hallucinatoire), d'en faciliter l'interprétation. D'autre part, au cours des états induits peut s'opérer un transfert intense, permettant d'établir d'emblée d'importantes relations psychothérapiques. L'action de la diéthylamide semble se localiser au niveau de la substance réticulée et de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

F. Jost (1958) expose les modalités d'emploi des drogues hallucinogènes en psychiatrie. Par le L.S.D., on tente d'obtenir une intensification des signes psychotiques spontanés.

S. Cargnello et N. Lukinovich (1958) consacrent une étude très développée au « psychome » par L.S.D., exposant de façon détaillée les aspects psychopathologiques de l'intoxication expérimentale par la diéthylamide chez les sujets normaux. Ils donnent de nombreux exemples, pris parmi leurs protocoles d'expérience.

P. Naranjo (1958) fait une étude comparative de l'harmine, de la diéthylamide et de la mescaline. Il donne des tableaux particulièrement didactiques des effets centraux des drogues psychotomimétiques.

E. Failla (1958) donne les résultats de ses recherches électrocortico-graphiques chez le lapin sur l'effet des barbituriques, de quelques substances psychotropes (dont le L.S.D.) et de l'acétylcholine. La diéthylamide et la méthédrine ne montrent pas de différences au point de vue de la désynchronisation. On peut estimer semblable le mécanisme d'action des deux substances, qui interviennent au niveau de la formation réticulée.

F. Giberti, L. Gregoretti et S. Soriani (1958) décrivent les aspects psychopathologiques et les données cliniques dans l'étude pharmacopsychiatrique des syndromes obsessionnels et phobiques, en utilisant le L.S.D. 25 et le L.A.E. 32. Chez 14 malades à symptomatologie obsessionnelle ou phobique, les dérivés de l'acide lysergique ont permis une meilleure connaissance des structures de la personnalité et facilité la différenciation entre phobies et obsessions.

A la réunion internationale de neuropsychopharmacologie, tenue à Rome du 8 au 13 septembre 1958, les problèmes posés par le L.S.D. occupent une grande place. Dans le premier symposium, consacré aux méthodes et à l'analyse des troubles du comportement induits par les substances psychotropes chez les animaux, un des rapporteurs, P. B. Bradley, montre que les corrélations entre données électrophysiologiques et comportement ne sont pas toujours très claires. Etudiant comparativement la chlorpromazine et la diéthylamide, Bradley les considère comme opposées. Pour lui, la première agirait au niveau du tronc cérébral, bloquerait l'action de l'amphétamine, mais non celle de l'atropine ou de la physostigmine. Quant au L.S.D., il augmenterait les perceptions sensorielles et l'activité de la formation réticulée, donc celle du cortex, ce qui explique son pouvoir hallucinogène. Le deuxième symposium traite des méthodes et de l'analyse des troubles mentaux induits chez l'homme par les substances psychotropes. P. H. Hoch indique qu'il n'est pas possible de parler de schizophrénie chez l'animal. D'autre part, ni le L.S.D., ni la mescaline, ne reproduisent une schizophrénie typique chez l'homme. Ce sont, tout au plus, des syndromes partiels. Ces drogues désorganisent d'ailleurs davantage le schizophrène que le sujet normal. Elles sont des adjuvants de la psychothérapie. Les psychoses expérimentales apparaissent comme un phénomène très grossier, non comparable aux psychoses spontanées de la clinique. Un élément différentiel important est leur brève durée.

H. Hoff évoque sa propre expérience lysergique et discute du niveau d'action de la drogue. Il y aurait modification des synapses des voies thalamo-corticales. Abood critique, au point de vue biochimique, l'épreuve lysergique, non observée chez l'animal, et non accompagnée de variations chimiques décelables. H. A. Abramson propose un système d'évaluation des réponses, sous action de la diéthylamide, l'index

des réponses tenant compte de la dose administrée. Dans le troisième symposium : « Comparaison des troubles du comportement induits par les substances psychotropes chez les animaux et chez l'homme », W. Mayer-Gross prend une attitude nettement critique. Il note que les placebos ne sont pas assez utilisés, que l'on ne tient pas suffisamment compte des modifications introduites par l'expérimentateur lui-même et ses assistants. Enfin, on ignore trop souvent et trop facilement la nécessité d'une connaissance préalable exacte des sujets examinés. H. A. Abramson présente une étude des dérivés du L.S.D. et indique leurs tolérances respectives. A. Cerletti, décrivant les dérivés lysergiques, en cite une série de dix-huit. Pour L. Cook, le L.S.D. se différencierait par l'absence d'actions antagonistes à l'égard de la morphine. H. Himwich fait une étude électroencéphalographique de la diéthylamide et de la mescaline. L'antagonisme de la réserpine à leur égard lui paraît douteux. Le quatrième symposium, très important, est consacré à une comparaison des troubles du comportement induits par les substances psychotropes avec les psychoses humaines. M. Bleuler y présente un rapport sur les hypothèses neuropsychopharmacologiques actuelles de la schizophrénie. Il est formel : aucune substance ne peut reproduire l'aspect spécifique de la schizophrénie. Ni la réserpine, ni le L.S.D., ne peuvent être considérés comme des médicaments spécifiques de la maladie. Aucune des drogues de la série des « Phantastika » n'est susceptible de faire apparaître un symptôme réellement schizophrénique. Beaucoup des données indispensables concernant la maladie nous manquent encore. Il est certain que, dans des circonstances spéciales, des sujets normaux peuvent présenter des signes d'allure schizophrénique, comme, au cours de phantasmes oniriques, un syndrome de dépersonnalisation. Donc, aucun phénomène n'est pathognomonique. La schizophrénie demeure une affection extrêmement complexe, non diagnosticable en deux ou trois heures, comme dans une expérience lysergique. C'est une erreur de penser à la création possible d'une schizophrénie par des drogues hallucinogènes. C'est une autre erreur que de croire à la correction possible de la maladie par des médications « spécifiques ». M. Bleuler se demande si les expériences hallucinatoires provoquées peuvent être continuées avec profit. Envisageant les diverses théories pathogéniques à base biochimique, il montre qu'aucune ne peut subsister. La neuropsychopharmacologie n'a rien apporté à la compréhension des problèmes de la schizophrénie. Cependant, elle a élargi nos connaissances dans le domaine de certaines psychoses organiques. J. Elkes est nettement plus optimiste, mais se déclare très exigeant et strict pour les conditions d'une bonne observation scientifique. Il y a nécessité absolue de tenir compte du milieu dans lequel se déroule l'expérience. Des différences évidentes existent entre les états psychotiques induits par les drogues psychotropes et la schizophrénie. Il convient d'établir des corrélations psychométriques, électroencéphalographiques, biochimiques et pharmacologiques, entre ces divers états et la schizo-

phrénie. Cela n'est pas encore fait. Dans un rapport particulièrement clair, J. Delay reprend sa classification des drogues psychotropes. En ce qui concerne les produits psychodysléptiques, il montre leur action de déviation du jugement, leur pouvoir de distorsion dans l'appréciation des valeurs de réalité. Ce sont des psychotomimétiques, des psychopathogènes. A leur sujet, il faut évoquer les études de Moreau de Tours sur le haschich et sur l'identité entre folie et rêve, suivant une idée de Kant. En fait, le chanvre indien est, non seulement un hallucinogène, mais aussi un onirogène. Comme le L.S.D., comme la mescaline, il engendre un délire de rêve : « Régime onirique défini par la dissolution des synthèses mentales et l'émancipation des automatismes psychologiques. ». En même temps que perte de contrôle, il y a libération de l'imaginaire, qui peut révéler les tendances latentes de la personnalité. Dans ce cas, le produit psychotrope peut aider au diagnostic de l'état psychotique. Comme le montre J. Delay, les psychoses exogènes aiguës expérimentales sont assez proches, par certains côtés, de différents modes d'entrée dans la schizophrénie. Il y a similitude de certains signes : dépersonnalisation, confusion, onirisme, divers aspects thymiques, sans oublier le syndrome catatonique. Mais « analogie ne signifie pas identité ». Dans une séance plénière, consacrée à la répercussion des substances psychotropes sur l'organisation, le fonctionnement et l'avenir des services psychiatriques, J. Delay insiste sur la nécessité d'une psychiatrie expérimentale, grâce aux psychoses modèles, induites par les substances psychodysléptiques. Le L.S.D. (après la mescaline, après le chanvre indien) a permis une véritable exploration fonctionnelle du subconscient, qu'on peut appeler « oniro-analyse », par opposition à la narcoanalyse barbiturique et à la Weck-analyse amphétaminique. Floru note, chez quinze chiens, l'action des neuroléptiques, de la sérotonine et du L.S.D. par rapport à trois indicateurs de l'activité nerveuse supérieure : réflexes conditionnels salivaires, réflexes moteurs alimentaires, ties expérimentaux. Melander et Martens, par des électrodes sous-corticales, enregistrent l'action des tranquillisants sur des singes et des chats lysergisés. Liénert étudie, sous L.S.D., un test de structure de l'intelligence. Joyce montre la nécessité de l'emploi des placebos pour déterminer la suggestibilité des sujets. Pflanz émet quelques sévères critiques à l'égard des procédés d'expérimentation : manque de protocoles, divergence des expérimentateurs en cours d'épreuve, petit nombre des sujets ayant ressenti les effets d'une drogue en regard du nombre croissant de produits à expérimenter, subjectivisme et préoccupations personnelles du groupe médical, publication hâtive des résultats, corrélations pharmacopsychologiques incertaines, discrimination parfois difficile avec les placebos (trop peu employés), absence de groupes de contrôle systématiques. Ergana décrit le comportement nutritif du rat affamé soumis au L.S.D. Guth et Spirtes rapportent les effets inhibiteurs synaptiques de la diéthylamide de l'acide bromo-2-lysergique. Keup invoque le rôle possible

d'un complexe protéino-lysergique dans l'apparition d'une psychose artificielle. Divry, Bobon et Collard proposent la « lysergo-analyse » comme méthode propédeutique en psychiatrie, le L.S.D. leur semblant le meilleur activateur thymique. Klee et Weintraub montrent que les sujets normaux peuvent présenter des réactions paranoïdes sous l'action du L.S.D. Vinar tente une description pavlovienne de la psychose lysergique.

H. Baruk, J. Launay, J. Bergès et R. Perles (1958) étudient l'action expérimentale de la sérotonine sur le comportement psychomoteur du singe, et l'antagonisme ou la synergie avec les neuroleptiques et le L.S.D. 25. Ils mettent en évidence une action antagoniste de la sérotonine sur les effets catatonisants du L.S.D., la sérotonine pouvant être considérée comme un agent thérapeutique des accidents psychomoteurs lysergiques, en médecine expérimentale.

M. Monnier et R. Tissot (1958) explorent l'action de la réserpine-sérotonine sur le cerveau et sa suppression par les antagonistes de la réserpine : iproniazide et L.S.D. L'activité antiréserpinique de la diéthylamide ne dépendrait pas de son pouvoir antisérotoninique.

H. A. Abramson, B. Sklorofsky, M. O. Baron et N. Fremont-Smith (1958) envisagent également les antagonistes de la diéthylamide chez le poisson combattant siamois. L. T. Evans et H. A. Abramson (1958) décrivent les effets du L.S.D. sur le comportement social du *Triturus V. viridescens*, avec augmentation de l'agressivité.

D. W. Liddel et H. Weil Malherbe (1958) montrent les effets de la méthédrine et du L.S.D. sur les processus mentaux et sur le taux de l'adrénalinémie. Les deux drogues accentuent les signes psychopathologiques antérieurs, avec manifestations d'hyperémotivité. Les deux produisent une hausse initiale de l'adrénalinémie, suivie d'un abaissement, puis d'une seconde hausse assez durable.

L. G. de Alvarez de Toledo et ses collaborateurs (1958) envisagent l'emploi possible de la diéthylamide en psychanalyse. Pendant l'expérience lysergique, le malade exprime et réalise ses fantaisies imaginatives, par le moyen de la dramatisation, des images sensorimotrices, visuelles, et finalement verbales.

Avec les mêmes collaborateurs, L. G. de Alvarez de Toledo (1958) montre l'intérêt du L.S.D. en psychothérapie de groupe, comme facilitant la verbalisation des conflits.

I. Berenstein et T. Otero (1958) décrivent quelques effets obtenus chez le chien avec le L.S.D. : hypoglycémie, au maximum, pour une dose de 100 gammas par kilogramme, atteignant 35,53 %, entre la deuxième et la sixième heures ; hyperthermie (entre 15 et 45 minutes) ; mydriase de type paralytique, salivation ; modifications sensorielles et motrices.

A. Hoffer (1958), dans un mémoire sur l'hypothèse adrénochrome de la schizophrénie, montre que de nombreux faits permettent de penser que le L.S.D. agit en élevant le taux de l'adrénochrome au

niveau du cerveau. L'acide nicotinique peut bloquer partiellement les modifications psychologiques produites par la diéthylamide, ainsi que les changements électroencéphalographiques et psychologiques induits par l'adrénochrome chez l'adulte.

J. Cahn, avec divers collaborateurs (1958), étudie différents problèmes relatifs aux psychoses expérimentales : prévention de modifications du métabolisme cérébral induites par l'intoxication chronique au L.S.D. chez le lapin, par l'emploi de l'acide adénocitriphosphorique et de l'acide ascorbique ; action du N-thiodiphényl-carbamyl-pipérazine et de la chlorpromazine sur les perturbations du bilan humoral et du métabolisme cérébral provoquées par l'administration chronique du L.S.D. chez le lapin ; prévention des modifications du métabolisme cérébral induites par l'intoxication chronique au L.S.D. chez le lapin, par l'adrénaline et l'éphédrine.

J. Thuillier et H. Nakajima (1958) décrivent l'action sur le système nerveux central d'analogues structuraux simplifiés du L.S.D. dérivés de l'arécaïdinamide.

D. J. Lewis et R. B. Sloane (1958) font des essais thérapeutiques avec le L.S.D. chez vingt-deux psychonévrotiques et un schizophrène. Les doses vont de 25 à 500 gammas, pour une série de quelques semaines à quatre mois. Il y a douze améliorations, neuf cas inchangés, deux aggravations.

B. Weiss, H. A. Abramson et M. O. Baron (1958) étudient l'effet du cyanure de potassium et d'autres inhibiteurs des oxydations et de la respiration, sur le poisson siamois combattant, intact et lysergisé.

W. J. Turner et S. Merlis (1958) rapportent leurs expériences chimiothérapiques dans les psychoses avec la diéthylamide de l'acide 2-bromo-d-lysergique, obtenant des résultats négatifs.

N. Richards, L. S. Chapman, H. Goodell et H. G. Wolff (1958) décrivent la psychose expérimentale de type lysergique provoquée par l'ingestion de petites doses de l'analogue bromé du L.S.D.

E. Costa et G. Zetler (1958) montrent l'effet de l'épinéphrine sur l'acide ascorbique surrénal, avec traitement préalable par la diéthylamide de l'acide lysergique.

Dans un article de J. Solé-Sagarra sur la réalité clinique des formes de psychoses endogènes de Kleist-Leonhard (1958), l'auteur insiste sur l'intérêt des produits tels que le L.S.D. pour mieux connaître la psychopathologie ou la neurophysiopathologie cérébrale. L'emploi du L.S.D. rend souvent confuse la différenciation entre psychoses endogènes et exogènes. Peut-être n'existe-t-il entre les deux groupes de psychoses que des différences quantitatives ; l'intoxication expérimentale pourrait représenter le facteur étiologique intermédiaire de Bonhoeffer, cause des processus toxiques schizophrénoïdes si riches en hallucinations et en idées délirantes.

A la 129^e assemblée annuelle de la Société suisse de psychiatrie, réunie à Bâle les 22 et 23 novembre 1958, sont étudiés des problèmes

de psychopharmacologie. C. Radouco-Thomas présente un rapport sur l'état actuel de la psychopharmacologie expérimentale. Les données sûres ne fournissent qu'une explication fragmentaire du mode d'action des drogues psychotropes. Garattini envisage les médicaments psychotropes agissant par l'intermédiaire de médiateurs cérébraux supposés. H. Walther-Buel indique que, d'une manière générale, l'étude des psychoses-modèles a davantage enrichi nos connaissances sur la phénoménologie des psychoses aiguës à base organique que sur celle des psychoses endogènes. Les psychoses induites par substances psychodysléptiques ou hallucinogènes demeurent « organiques » et ne correspondent, ni sur le plan psychopathologique, ni sur le plan biologique, aux psychoses endogènes (particulièrement aux poussées aiguës de schizophrénie).

K. E. Killam, E. K. Killam et S. R. Dasgupta (1958), dans leurs études pharmacologiques sur les potentiels évoqués dans le système limbique, montrent que, chez des chats aigus et chroniques, le L.S.D. prolonge les crises évoquées du rhinencéphale.

A. Cerletti et W. Doepfner (1958) font une comparaison de l'antagonisme pour la sérotonine des amides dérivées de l'acide lysergique et des alcaloïdes de l'ergot de seigle.

E. I. Burdock, S. Sutton et J. Zubin (1958) rappellent l'importance du L.S.D. en psychopathologie expérimentale dans leur travail sur : « Personnalité et psychopathologie ».

Pour P. B. Bradley et B. J. Key (1958), le L.S.D. n'exerce aucun effet sur les seuils des réactions d'éveil produites par des stimulations de la formation réticulaire.

W. Mayer-Gross (1959) reprend le problème des psychoses-modèles, leur histoire, leur importance et leurs limites. La mescaline, la diéthylamide et le marijuana agissent essentiellement sur les structures sensorielles de la vision. Dans les psychoses expérimentales, le rôle de la personnalité antérieure est essentiel.

Ph. Benda et Mlle Orsini (1959) font une étude expérimentale de l'estimation du temps sous L.S.D. 25. Chez huit sujets normaux, soumis au L.S.D., ils ont utilisé une épreuve de reproduction d'une durée pleine de trente secondes, une épreuve de production d'une durée de dix secondes, et un test comportant le choix subjectif d'une durée jugée, ni longue, ni courte (intervalle temporel d'indifférence). Ils notent des variations systématiques, avec raccourcissement dans les épreuves de reproduction et de production, allongement et augmentation de la variabilité dans l'épreuve de l'intervalle temporel d'indifférence. Tous ces résultats sont à discuter dans la perspective d'une hypothèse suivant laquelle le L.S.D. augmente l'inertie et diminue l'attention. Les mêmes auteurs envisagent le ralentissement de la performance sous L.S.D. Deux épreuves de rythme, une de temps de réaction, une de mémoire immédiate, chez des sujets normaux lysergisés, montrent : pour l'épreuve du choix préférentiel d'une cadence,

un allongement significatif, non retrouvé dans l'épreuve du temps spontané. Le temps de réaction des deux mains est nettement allongé et de façon variable suivant les conditions expérimentales. L'épreuve de mémoire immédiate semble indiquer un trouble de l'attention. Enfin, les deux auteurs signalent le phénomène d'étrangeté temporo-spatiale sous L.S.D., parfois décrit en termes d'opposition du temps du moi et du temps du monde. Cette discordance doit être discutée en termes de désorganisation de la conduite. Elle est en rapport avec certains faits : phénomènes de différenciation figure-fond, majoration des contrastes, troubles de l'attention.

Dans un article sur la sérotonine, son rôle physiologique, ses antagonistes, P. Guilleman (1959) insiste sur les difficultés soulevées par le problème de l'antagonisme avec la diéthylamide, d'autant plus que les résultats peuvent être différents, si les conditions de l'expérience sont modifiées.

Les mêmes problèmes, les mêmes difficultés, sont évoqués dans l'ouvrage de P. Mereier : « Les médicaments du système nerveux cérébro-spinal » (1959).

Les deux premiers numéros de la nouvelle revue internationale : « Psychopharmacologia » contiennent, pour leur part, des articles sur le L.S.D. H. Isbell et ses collaborateurs étudient les relations des psychotomimétiques avec les potentialités antisérotoniniques de dérivés du L.S.D. Isbell compare les réactions produites par la psilocybine et le L.S.D. chez l'homme. Le L.S.D. est cent à cent cinquante fois plus puissant que la psilocybine. La tolérance croisée entre diéthylamide de l'acide 2-bromo-lysergique et L.S.D., est envisagée par Isbell et ses collaborateurs, les résultats étant en faveur d'une tolérance croisée.

E. Schuller, étudiant la pharmacologie de la substance réticulée (1959), rappelle que Monier et Gangloff classent le L.S.D. parmi les « ergotropes », qui diminuent l'activité recrutante du système thalamique intralaminaire, augmentent ou laissent sans changement celle de la formation réticulaire et diminuent celle du rhinencéphale. Tous ces produits sont des sympathomimétiques. Le L.S.D. empêche la diffusion de l'influx vers les synapses axodendritiques. On établit généralement une relation entre l'action inhibitrice synaptique puissante du L.S.D. et le pouvoir hallucinogène.

J. Delay, J. Thuillier, H. Nakajima et Mme Durandin (1959) étudient l'action de la psilocybine sur le comportement des souris normales et des souris I.D.P.N., et font des comparaisons avec la mono- et la diéthylamide de l'acide lysergique. La psilocybine entraîne des modifications du comportement chez les souris I.D.P.N., analogues à celles produites par le L.A.E. et le L.S.D. Cependant, son action est plus précoce sur la composante motrice, et les réactions neurovégétatives manquent presque complètement. Les rapports des doses minimales actives chez l'animal et chez l'homme sont sensiblement identiques pour la diéthylamide et pour la psilocybine.

Ph. Benda (1959) consacre un important article aux perspectives humorales dans certains types de psychoses, et souligne les difficultés méthodologiques propres aux psychoses expérimentales.

J.M. Sutter et G. Pélicier (1959) reprennent la description des substances hallucinogènes.

J. Lereboullet, Ph. Benda et H.P. Cathala (1959) font une étude systématique des psychoses expérimentales, réservant une large place à la diéthylamide de l'acide lysergique.

R. Tissot (1959) présente un essai d'interprétation neurophysiologique et pharmacologique de quelques thérapeutiques psychiatriques modernes, et admet que le L.S.D. détermine, chez l'animal, de l'agitation, un état d'alerte avec accroissement de la réactivité aux stimulations extérieures ; les doses plus élevées peuvent donner un syndrome stuporeux. La diéthylamide est un antagoniste de la sérotonine, bloquant le système trophotrope, d'où prévalence du système ergotrope. Elle bloquerait également le pouvoir tranquilisant de la résérpine par son action antisérototonique. Par contre, elle ne modifierait pas ou peu l'action de la chlorpromazine. Celle-ci interviendrait par dépression du système ergotrope.

S. Colombati et P. Dazzi (1959) font quelques observations sur l'activité thérapeutique d'un nouveau produit phénothiazinique : le 17040 Ciba, médicament agissant sur l'excitation centrale lysergique.

S. Pétrantoni, C. Perris et U. Bonetti (1959), chez des schizophrènes, après administration de 5-hydroxytryptamine, étudient les symptômes cliniques, biologiques et électroencéphalographiques. Ils rappellent que, pour la schizophrénie, deux opinions sont possibles : ou bien les troubles psychiques viennent d'une diminution de la sérotonine, ou bien ils sont la conséquence d'un excès de celle-ci.

A.M. Ostfeld, H. Visotsky, L. Abood et B.Z. Lebovitz (1959) reprennent l'étude du problème des rapports entre schizophrénie et adrénochrome. Ils comparent l'action de l'adrénochrome et celle d'extraits obtenus à partir de schizophrènes. Les différents produits inhibent les cultures de certains types de fibroblastes, diminuent l'aptitude de rats entraînés à grimper, empêchent la reproduction de quelques champignons, altèrent la qualité de certaines toiles d'araignées et provoquent chez les pigeons un état d'indifférence. Certaines expériences montrent que l'adrénochrome et l'adrénolutine peuvent produire des symptômes schizophréniques. D'autres épreuves confirment que les psychoses lysergiques dépendent de la formation d'adrénochrome. De même, il apparaît que l'adrénochrome et l'adrénolutine entraînent des changements biochimiques analogues à ceux trouvés chez les schizophrènes et aggravent les psychoses lysergiques. Enfin, les substances antagonistes des psychoses lysergiques agissent comme moyens thérapeutiques chez les schizophrènes.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES
DE LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE LYSERGIQUE

On sait que l'acide lysergique constitue le radical commun des alcaloïdes de l'ergot de seigle. Il est possible de distinguer dans sa formule : un noyau indol, un noyau benzène, un noyau N-méthylquinoline partiellement hydrogéné. Un radical méthyle est fixé sur l'atome d'azote en position 6 ; un groupe carboxylique est rattaché au carbone en position 8. L'existence de deux centres d'asymétrie sur le noyau explique la présence d'isomères. L'un, en C 8, dépend de la position des liaisons — H et — COOH par rapport à l'axe de symétrie. Il y a donc un acide lysergique où le radical COOH est plus proche de l'azote en position 6 et un acide isolysergique. Du fait d'une autre asymétrie, en C 5, ces deux corps sont également optiquement actifs. Ils possèdent chacun une forme dextrogyre et une forme lévogyre. Ainsi existent donc quatre stéréo-isomères : l'acide lysergique, l'acide l-lysergique, l'acide d-iso-lysergique, l'acide l-iso-lysergique.

Tandis que l'acide di-hydro-lysergique (avec absence de la double liaison 9-10) peut être reproduit par synthèse, celle-ci n'a pas été réalisée pour l'acide lysergique lui-même.

Une chaîne latérale se fixe sur le radical acide en C 8. Il y a deux groupes d'alcaloïdes naturels de l'ergot de seigle. D'après la nature chimique de cette chaîne, les uns constituent le groupe de l'ergotamine-ergotoxine, associant à l'acide une chaîne peptidique liée par la fonction amine d'un acide aminé. Les autres forment le groupe de l'ergonovine ou ergobasine et associent une amine, réalisant ainsi une liaison amide.

Bien que la synthèse directe de l'acide lysergique soit impossible, il est permis, à partir de son noyau, de préparer divers dérivés semi-synthétiques, en fixant une amine sur son groupe acide.

C'est ainsi que la diéthylamide de l'acide lysergique provient de la combinaison de l'acide et d'une amine : la diéthylamine. Il existe d'ailleurs quatre isomères du L.S.D. 25 en rapport avec les quatre isomères naturels de l'acide lysergique. Seule, cependant, la diéthylamide de l'acide d-lysergique est pratiquement active. Différentes substitutions ont permis d'obtenir de nombreux corps voisins : par saturation de la double liaison 9-10, réalisant le dérivé hydrogéné correspondant : la diéthylamide de l'acide dihydrolysergique ; par substitution sur l'azote du noyau indol : l-acétyl-L.S.D., l-méthyl-L.S.D. ; par substitution en position 2 d'un atome de brome : diéthylamide de l'acide 2-bromo-d-lyser-

gique (B.O.L. 148) ; par modifications de la chaîne latérale, donnant, par exemple, la monoéthylamide de l'acide d-lysergique (L.A.E. 32), la dipropyl, la di-isopropyl, la diéthylamide de l'acide lysergique.

D'autre part, une liaison entre les extrémités des deux chaînes éthyl du L.S.D. a permis de réaliser un pyrrolidide (L.P.D. 824).

Certains des corps ainsi obtenus possèdent une action très voisine de celle du L.S.D.

Rothlin annonçait récemment la préparation de 18 dérivés de la diéthylamide de l'acide d-lysergique.

PROPRIÉTÉS MÉTABOLIQUES GÉNÉRALES

ABSORPTION.

La diéthylamide de l'acide lysergique est très peu soluble dans l'eau. Ceci a conduit à employer pratiquement son tartrate, beaucoup plus soluble.

Diverses voies d'introduction ont été utilisées. La plus commode et la plus courante est la voie buccale. Ceci est d'autant plus vrai que le L.S.D., contrairement aux alcaloïdes à radical peptidique, est très vite et complètement absorbé. C'est le cas également pour tous les dérivés amidés de l'acide d-lysergique. Parmi les autres modes d'administration, on peut citer les voies : intramusculaire, intraveineuse, intrapéritonéale, intrarachidienne, intracisternale, intraventriculaire, cérébrale. Les applications cutanées ont même pu être employées ; elles sont parfois efficaces, entraînant certains signes d'excitation psychique retrouvés par Graham et Khalidi.

Les études systématiques de nombreux auteurs, et en particulier celles de Rothlin, ont montré les variations dans la rapidité d'apparition, l'intensité et la durée des symptômes cliniques de l'intoxication lysergique, suivant la voie d'administration. Une dose moyenne de 100 gammas produit, *per os*, des manifestations psychiques et végétatives au bout de trente à quarante-cinq minutes, avec acmé entre une heure et demie et deux heures et demie, et terminaison en neuf à douze heures. La même dose, par injection intramusculaire, donne des troubles qui débutent après un délai de quinze à vingt minutes, ont leur maximum une heure après l'injection, et durent neuf à dix heures. En intraveineuse, une dose identique entraînerait des signes en quelques minutes, avec acmé en une heure, et durée totale de neuf à dix heures. En somme, ce sont surtout les phases de latence et ascendante qui varient, la durée totale de l'expérience lysergique étant généralement constante. La pratique des injections intrarachidiennes de L.S.D. a permis d'observer les premiers signes psychiques et végétatifs presque aussitôt, pour une dose de 20 à 60 gammas. La marche de l'intoxication est ensuite la même que pour les autres modes d'introduction.

DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME.

Bien que certains points demeurent encore imprécis, il a été permis, dans l'ensemble, de connaître les modalités de distribution du L.S.D. à l'intérieur de l'organisme, et les conditions de sa fixation sur le système nerveux central. Ceci pourrait expliquer son mode d'action et la puissance de son efficacité à doses aussi faibles.

A) *Moyens d'étude*

Plusieurs procédés peuvent être appliqués.

1) *Méthode s'appuyant sur l'antagonisme sérotonine-L.S.D. sur organe isolé in vitro* (U. Lanz, A. Cerletti et E. Rothlin). — Il y a, *in vitro*, un antagonisme entre la diéthylamide et la sérotonine. Cette dernière entraîne sur l'utérus isolé de rate des contractions que le L.S.D. inhibe, pour une certaine proportion des concentrations. On utilise comme organe-test l'utérus d'une rate pubère de trois à quatre mois, préparée la veille par une injection de stilbœstrol à 1 mg./kg. La corne utérine baigne dans une solution à température constante de 30°. On administre la sérotonine à la concentration de 5 à 100 gammas par litre. Dès que les contractions utérines sont à leur maximum, l'organe est rincé. Le L.S.D. est ajouté (parfois extrait d'organe contenant le corps). Dix minutes plus tard, on introduit à nouveau la sérotonine. On enregistre les contractions, ce qui permet de mesurer l'effet inhibiteur, d'ailleurs temporaire, les contractions réapparaissant. L'expérience peut être recommencée et l'étalonnage est facile.

Cette méthode a rendu possibles des essais *in vitro* en ajoutant du L.S.D. à un extrait d'organe. On observe alors ce que devient le L.S.D., son inactivation rapidement acquise. Il est également permis de donner des doses élevées de L.S.D. (35 mg./kg. chez la souris), puis de sacrifier l'animal pour tester des fragments d'organes prélevés après préparation.

L'inconvénient de cette méthode, par ailleurs assez pratique, est qu'elle ne permet pas de déceler des produits de dégradation inactifs du L.S.D.

2) *Méthode employant le carbone radioactif*. — Préconisée par E. S. Boyd, E. Rothlin, J. F. Bonner, I. H. Slater et H. C. Hodge, elle utilise l'inclusion d'atomes de carbone radioactif (C_{14}) dans la molécule de L.S.D. On prépare le L.S.D. radioactif selon le procédé de A. Stoll, Rutschmann et A. Hofmann. Le carbone radioactif est fixé dans la position alpha de chacun des groupes éthyl de son radical amide. Ce corps radioactif est doué d'une grande puissance : 50 milligrammes de la préparation cristalline correspondent à 270 microcuries. Les rats qui avaient reçu, par voie intrapéritonéale, 1 mg./kg. de L.S.D. radioactif, sont sacrifiés à des intervalles de temps allant de quatre-vingt-dix minutes à douze heures après l'injection. Il s'agit d'une méthode assez sensible, permettant de déceler 0,01 gamma de

L.S.D. et d'identifier des dérivés inactifs. Son point faible est de marquer la molécule sur sa chaîne latérale, ce qui empêche de suivre la destinée de produits dérivés scindés au niveau de la liaison amide. Il faut souhaiter la découverte d'une technique permettant d'introduire le carbone radioactif sur le noyau lysergique lui-même, en mettant la plante dans une atmosphère chargée de CO_2 marqué. Dans ses expériences avec C_{14} , Keup admet l'existence d'un complexe protéinique responsable des signes psychiques, tandis que le L.S.D. libre donnerait les symptômes végétatifs.

3) *Méthode utilisant le test du Betta splendens* (de L. H. Geronimus et ses collaborateurs). — Le procédé ressemble à celui de Lanz, Cerletti et Rothlin. Il emploie comme test d'activité les modifications du comportement du poisson siamois combattant (*Betta splendens*).

Le reproche à faire est le même que pour la première méthode. C'est de laisser ignorer le sort de dérivés inactifs.

4) *Méthode de la fluorescence* (J. Axelrod, R. O. Brady, B. Witkop et E. V. Evaris). — La plus récente, elle correspond à une identification physico-chimique. Le L.S.D. est extrait d'une solution saline semi-saturée, contenant le matériel biologique examiné, dans de l'heptane contenant 2 % d'alcool iso-amyle. On traite à l'acide chlorhydrique dilué, puis on mesure la fluorescence du composé au spectro-photomètre. La méthode est d'une très grande sensibilité, pouvant déceler 0,001 gamma de L.S.D. Mais elle nécessite un matériel d'analyse très onéreux.

B) Résultats

Dans l'ensemble, les diverses méthodes aboutissent à des résultats concordants. Pour Rothlin, le L.S.D. se fixerait au niveau des organes et tissus dans l'ordre décroissant suivant: foie, rein, surrénales, poumons, rate, pancréas, intestin, cœur, muscles, peau, cerveau.

1) *Dans le sang*. — Le taux hématique du L.S.D. diminue très vite et considérablement, avec disparition presque complète au bout de deux heures. On explique ce phénomène par l'absence de fixation du L.S.D. sur les éléments du sang, particulièrement sur les protéines plasmatiques. En effet, si on ajoute le produit à du sang *in vitro* conservé à 38°, on le retrouve à un taux inchangé six heures plus tard.

2) *Au niveau du tissu nerveux*. — On sait que les effets psychiques peuvent se voir avec des concentrations extrêmement faibles (0,3 gamma/kg.). Cependant, le tissu nerveux ne semble pas fixer (ou très peu) le L.S.D. La concentration initiale dans ce tissu est nettement inférieure à la concentration hématique correspondante, et l'écart s'accroît progressivement au cours de l'expérience. Le procédé du L.S.D. marqué montre que le cerveau (comme le tissu adipeux) est parmi les organes contenant la plus basse concentration de diéthyl-

amide. Geronimus et ses collaborateurs ont montré que la concentration observée est le quart de celle qui répondrait à une répartition homogène de la dose injectée (et intégralement conservée). Il est malheureux que le métabolisme cérébral du L.S.D. soit fort mal connu. *In vitro*, mettant en présence L.S.D. et extrait de tissu nerveux, on retrouve 42 % du produit au bout de dix minutes, et 21 % dix-sept heures plus tard.

On a envisagé la possibilité d'un mécanisme de sélection au niveau de la barrière hémato-encéphalique. On sait que certaines molécules d'alcaloïdes de l'ergot ne sont pas fixées par le cerveau (dihydro-ergotamine, dihydro-ergocorine). Un fait qui peut être invoqué en faveur d'un mécanisme sélectif, c'est que, pour des concentrations sanguines données, le rapport des concentrations cerveau-sang ne demeure pas constant.

T.J. Haley et J. Rutschmann ont insisté sur la baisse rapide des concentrations de L.S.D. dans le cerveau, même après injection intracérébrale.

3) *Au niveau du foie.* — Il semble que le L.S.D. soit métabolisé dans cet organe. En effet, *in vitro*, 56 % du corps sont retrouvés une heure plus tard, quelle que soit la température. Dix-sept heures après, le taux s'abaisse à 53 % ou 50 %, selon la température. La différence n'est, certes, pas très significative, et peut-être une partie du L.S.D. reste-t-elle liée à une protéine, échappant ainsi à la méthode de détection du L.S.D. libre, physiologiquement actif.

In vivo, le taux hépatique est nettement supérieur à la concentration moyenne du L.S.D. Ceci est visible dès la dixième minute ; à la vingtième, le taux est le double de la concentration sanguine. L'écart demeure ensuite le même. Ce fait concerne d'ailleurs le taux hépatique, et non la concentration biliaire, car le dosage donne les mêmes résultats, que la vésicule soit exclue ou non. On sait que cliniquement, comme l'ont indiqué Busch et Johnson, les signes psychiques sont plus marqués chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

On accorde ainsi au foie une place de premier plan, ce qui conduit à deux types d'étude : étude biochimique de la dégradation du L.S.D., exploration physiologique de son élimination.

DÉGRADATION DU L.S.D.

Les méthodes basées sur l'activité du L.S.D. ne peuvent être employées dans le but de cette étude. Il faut des procédés spéciaux d'identification.

La chromatographie de la diéthylamide au niveau de la bile ou de ses dérivés a précisé la destinée du produit marqué par le carbone radioactif sur sa chaîne latérale. Ainsi ont été identifiés deux composés dérivés du L.S.D. et reconnus grâce à leur fluorescence, à leur coloration par le réactif d'Ehrlich, et à leur taux de radioactivité. Ces composés, M1 et M2, correspondent à 60 % environ de la radio-

activité totale de la bile. A côté de ces deux dérivés persisteraient un reste de L.S.D. intact et d'autres dérivés dans un troisième groupe. Ces produits, dans la mesure où ils sont radioactifs, doivent avoir conservé leur chaîne latérale ou, au moins, une partie de celle-ci. Les corps M1 et M2 ont été, d'ailleurs, retrouvés dans les urines. On peut donc supposer qu'ils ne sont pas uniquement localisés dans la bile. On pourrait souhaiter l'obtention d'un corps marqué au niveau de l'acide d-lysergique lui-même.

Axelrod et ses collaborateurs ont repris les recherches du L.S.D. dans le parenchyme hépatique. Il leur semble que la diéthylamide est catalysée par des enzymes qui se trouvent dans les microsomes du foie des mammifères, quand on ajoute de l'oxygène *in vitro*, et par un système générateur de triphosphopyridine nucléotide réduite. Après une semblable expérience, l'acide lysergique n'est plus retrouvé. Par des méthodes complexes de coloration, on a pu voir qu'il s'agissait d'un dérivé modifié en position 2 du noyau indol : la diéthylamide de l'acide 2-oxylysergique. Ce corps ne produit d'ailleurs aucun phénomène psychique chez l'homme à la dose de 300 gammas. Chez le chat, il ne possède aucun effet électrique caractéristique. Il s'agit d'un dérivé ayant conservé la chaîne latérale, ce qui confirme les faits antérieurement signalés et l'existence de dérivés à radioactivité liée à cette chaîne latérale marquée.

ELIMINATION.

En dehors de la voie biliaire prédominante, d'autres voies d'élimination sont possibles.

Elimination respiratoire. — Par l'emploi du carbone radioactif, on peut retrouver, dans l'air expiré, 3 1/2 % du C_{14} après douze heures. Donc, il existe du CO_2 expiré marqué, ce qui implique dans l'organisme un système de détoxication, avec rupture de la liaison acide-amine.

Elimination urinaire. — On retrouve dans les urines 3 % du C_{14} , tout en ignorant d'ailleurs si le produit éliminé est éloigné du corps initial.

Elimination fécale. — Dans les douze heures, seulement 1 % du C_{14} est éliminé de cette façon. Or, à ce moment, contrastant avec une élimination générale de 7 % environ, il y a 70 à 80 % d'évacuation biliaire. Ceci s'expliquerait peut-être par un cycle entéro-hépatique ralentissant d'autant l'élimination hépato-intestinale.

Bien que des conclusions définitives paraissent difficiles à formuler, certains points demeurent acquis. Rothlin et Cerletti ont proposé le schéma suivant de la destinée du L.S.D. : celui-ci serait d'abord entraîné dans le courant sanguin, mais en disparaîtrait rapidement, car il ne peut se lier à aucun élément du sang. Par contre, il se fixe sur divers organes à des concentrations variables. Le tissu nerveux ne

le retient que faiblement, tandis que le foie en fixe la majeure partie. Si l'on ne tient pas compte d'une minime élimination urinaire (d'ailleurs mal connue), et d'une élimination très petite par le CO_2 expiré, le foie apparaît comme essentiel, en dégradant la diéthylamide en plusieurs dérivés, dont certains semblent conserver leur chaîne latérale. L'un d'eux a été identifié : c'est la diéthylamide de l'acide 2-oxy-lysergique. Les processus cataboliques se feraient en présence d'un appareil enzymatique de type nucléotidique. Les produits de dégradation sont évacués avec la bile, avec intervention d'un cycle entéro-hépatique sur le L.S.D. non touché. Il semble établi que nulle part n'est observée de rupture complète du noyau lysergique, tous les dérivés retrouvés conservant la structure générale du produit.

TOXICITÉ.

L'intoxication aiguë par le L.S.D. peut être obtenue par des doses maximales tolérées, très variables suivant l'espèce d'animal étudiée. Dans l'ensemble, c'est la souris qui supporte les doses les plus fortes, la dose léthale 50 étant de 46 mg./kg. par voie intraveineuse. Pour le rat, dans les mêmes conditions, elle n'est que de 16,5 mg./kg. Le lapin, qui constitue l'espèce la plus sensible à la diéthylamide, montre une dose léthale 50 de 0,3 mg./kg. Pour le chien, les expériences de Forrer et Goldner ont donné pour la voie intraveineuse une dose léthale de 65 mg./kg. et de 280 mg./kg. pour la voie sous-cutanée.

De toute façon, et malgré toutes ces variations, l'activité du L.S.D. est nettement supérieure à celle de tous les autres dérivés actuellement connus de l'acide d-lysergique.

Les signes cliniques de l'intoxication aiguë mortelle ne sont pas caractéristiques : mydriase, ataxie, paralysie spasmodique des membres, parfois hyper-réflexivité, vomissements. La mort est consécutive à un arrêt respiratoire. Cependant, cet arrêt peut s'observer pour des doses beaucoup plus faibles (50 à 100 gammas/kg.), ce qui fait bien comprendre les grandes variations individuelles et le rôle de l'atteinte centrale dans une telle déficience.

Les notions relatives à la symptomatologie de l'intoxication chronique ont été surtout acquises par les expériences de Rothlin et Cerletti chez le rat. En administrant à cet animal, par voie intraveineuse et pendant trente jours, une dose de 2,5 mg./kg., on n'observe la mort d'aucun des sujets. Cependant, il s'agit là d'une dose élevée pour l'espèce, puisque le rat ne supporte guère plus de 3,2 mg./kg. Il n'y a donc aucune accumulation du L.S.D. D'autre part, aucune accoutumance ne s'observe ; après une telle préparation chronique, la dose léthale 100 demeure la même que chez des animaux neufs. Les rats traités pendant un mois présentaient du tremblement, de l'hyper-réflexivité, de la mydriase, et une pilo-érection. Ces symptômes, peu spécifiques, disparaissent eux-mêmes au bout de quelques jours. L'intoxication chronique ne paraît que peu perturber le développement

général, en particulier le gain pondéral. Chez l'homme, certains, comme Savage, ont pu constater, après des doses répétées de L.S.D., de l'anorexie, une légère anémie. Il semble difficile de rattacher ces signes à l'action directe du produit.

Les recherches histologiques, menées particulièrement par Buscaino et Frongia, n'ont révélé aucune lésion anatomique caractéristique du système nerveux central.

RETENTISSEMENTS MÉTABOLIQUES DU L.S.D.

Ils ont été étudiés chez l'animal et chez l'homme.

1) Troubles du métabolisme glucidique

L'introduction de L.S.D. provoque généralement une hausse du taux de la glycémie.

Chez l'animal, on peut observer, en deux à trois heures, une augmentation de 25 à 50 %, selon la dose administrée, par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Cependant, de telles hausses se voient pour des posologies considérables de L.S.D. (50 à 150 gammas/kg.). Chez le chien, I. Borenstein et T. Otero notent de l'hypoglycémie, pour 100 gammas/kg., entre la deuxième et la sixième heures.

Chez l'homme, une hyperglycémie a pu être signalée, mais beaucoup plus modérée, les doses employées étant nettement plus faibles. Les auteurs qui ont pratiqué des glycémies systématiques ont généralement observé une hyperglycémie.

La tolérance aux hydrates de carbone se montre diminuée, ce qui s'exprime, soit par la flèche d'hyperglycémie, soit par l'allongement de la courbe.

Plusieurs interprétations peuvent être données de ce fait. Peut-être s'agit-il d'une hyperglycémie par mécanisme neurovégétatif. On connaît l'intensité des effets de type adrénomimétique dans la réaction lysergique. Il est possible que cette hyperglycémie s'apparente aux hyperglycémies adrénaliniques. Peut-être aussi faut-il incriminer un facteur nerveux intervenant en-dehors du mécanisme de l'hyperadrénalinémie. Ainsi, un ganglioplégique tel que l'hexaméthonium semble inhiber cette réaction, alors qu'il n'influence pas l'hyperglycémie adrénalinique.

Enfin, très probablement intervient un trouble du métabolisme glucidique d'origine enzymatique. En effet, chez l'homme, après ingestion d'une dose usuelle de L.S.D., on a pu constater une hausse sensible du taux de l'hexose-mono-phosphate. Ceci serait à rapprocher de ce qui a été vu chez les schizophrènes (W. Mayer-Gross, W. Mc Adam et J. W. Walker).

In vitro, si on met en présence du glucose des fragments de cerveau et de foie homogénéisés, tantôt sans, tantôt avec L.S.D., à la concentration de 0,125 gamma/100 cc., on observe une augmentation de la respiration tissulaire au niveau de l'extrait de cerveau, et une baisse

au niveau de l'extrait de foie. Par ailleurs, en présence de L.S.D., le taux de l'hexose-mono-phosphate qui, normalement diminue à 52 % de sa valeur initiale, après une heure d'expérience, était seulement diminué à 71 %. Dans le foie, cette réduction de la chute du taux de l'hexose-mono-phosphate est retrouvée. Mais elle est moins marquée, car les chiffres sont respectivement de 55 % et 63 %. Donc, *in vivo* et *in vitro*, le L.S.D. paraît bloquer le métabolisme glucidique au stade de l'hexose-mono-phosphate. Ce fait peut être noté au niveau du foie. Il est surtout marqué au niveau du tissu cérébral. Il traduit une inhibition aux premiers stades de ce catabolisme, touchant la transformation de l'ester-glucose-mono-phosphorique en ester-glucose-hexophosphorique, catalysé par une phospho-glucomutase.

On peut admettre que le L.S.D. intervient dans ce processus enzymatique pour inhiber la réaction, empêcher cette transformation, et faciliter l'accumulation d'hexose-mono-phosphate, gênant la dégradation du glucose et maintenant un taux anormalement élevé de la glycémie.

Cornforth et Long ont repris l'étude de ces faits. Ils pensaient que l'hexose-mono-phosphate était un facteur important de désensibilisation. En bloquant la transformation de ce corps, le L.S.D. devrait constituer un désensibilisant. Ces auteurs ont vérifié que le L.S.D., à une dose de 0,18 gamma/kg., chez le cobaye préalablement sensibilisé par inoculation de B.C.G., diminuait la sensibilité de l'animal à la tuberculine. Il faut cependant être prudent avant de conclure, car cet effet de type cortisonique du cobaye ne se retrouve pas chez l'homme (Lovell et collaborateurs).

Bassoli l'a observé chez le cobaye en constatant que l'exsudation pleurale, provoquée par injection intrapleurale de tuberculine vieillie chez des animaux sensibilisés (bacilles de Koch tués), était inhibée par l'hexose-mono-phosphate, la cortisone et le L.S.D., à la dose de 1 gamma/kg. Toutefois, le L.S.D. aurait une action antiphlogistique non spécifique, comme la cortisone, et contrairement à l'hexose mono-phosphate. Il préviendrait également les exsudations pleurales d'origine irritative. Ceci est en contradiction avec les constatations de Lovell.

Certains auteurs ont d'ailleurs interprété ce faible pouvoir anti-inflammatoire ou anti-allergique du L.S.D., en invoquant son antagonisme avec la sérotonine, dont l'intervention dans l'allergie est de plus en plus probable.

2) Troubles du métabolisme du phosphore

L'administration de L.S.D. par voie buccale chez l'homme (0,5 à 1 gamma/kg.) entraîne une baisse très marquée du taux des phosphates inorganiques éliminés dans les urines, au cours des six heures qui suivent la prise du produit. Cette baisse est presque double de celle observée chez les mêmes sujets lors d'une expérience de contrôle, avec dosages pratiqués aux mêmes heures, sans absorption préalable

de L.S.D., afin d'éliminer le facteur lié à l'évolution normale du taux d'excrétion urinaire des phosphates dans le nyctémère. Des méthodes semblables ont donné, chez les schizophrènes, des résultats comparables.

Chez le cobaye, il n'y a pas de variations notables du taux d'élimination des phosphates urinaires, quand on administre 10 à 25 gammas de L.S.D. Avec 50 gammas, cependant, l'excrétion diminue de 47 %. Pour 100 gammas, la baisse n'est que de 20 %. Des doses plus élevées sont sans effet. Ainsi, pour des doses moyennes, existe une similitude d'action du L.S.D. sur le taux des phosphates inorganiques urinaires, chez l'homme et le cobaye.

En injectant quelques heures plus tard (six heures chez l'homme) de l'A.C.T.H., on observe par contre une hausse du taux des phosphates nettement supérieure à celle observée après test de Thorn chez un sujet non lysergisé. Sans L.S.D., l'augmentation des phosphates est de 162 % par rapport au dosage initial. Après L.S.D., l'augmentation est de 289 %. Une modification analogue se retrouve chez le cobaye lysergisé, de même que chez les schizophrènes. Donc, le L.S.D. produirait des troubles du métabolisme phosphoré analogues à ceux observés dans la schizophrénie, c'est-à-dire une diminution de l'élimination des phosphates inorganiques urinaires, contrastant avec une excrétion accrue après A.C.T.H. Or, les variations des phosphates urinaires sont indépendantes des changements des constantes, témoins de l'activité surrénale (17-cétostéroïdes, 11-oxystéroïdes, potassium, acide urique). Elles sont assez spécifiques du L.S.D. Il semble que les phosphates sont liés de façon excessive dans l'organisme, d'où diminution de leur élimination urinaire. L'A.C.T.H., au contraire, pourrait les libérer en excès. On peut rapprocher ces faits des troubles du métabolisme glucidique et, en particulier, de l'accumulation sous L.S.D. de l'hexose-mono-phosphate. Les perturbations du métabolisme phosphoré seraient peut-être un autre aspect d'un dérèglement métabolique urique, lié à une atteinte des processus enzymatiques.

3) Relations avec le cortex surrénal

Dans l'ensemble, le L.S.D. se comporte comme une cause de stress. Son administration buccale chez l'homme produit nettement une hausse du taux urinaire des 17-cétostéroïdes, du sodium, de l'acide urique.

Hoagland et ses collaborateurs ont bien étudié ces phénomènes. Normalement, on le sait, au cours du nyctémère, le taux des 17-cétostéroïdes montre une flèche matinale, puis redescend à un plateau moins élevé. Sous l'action du L.S.D., on note, au lieu d'une baisse de 86 %, une hausse de 129 %. De même, l'acide urique s'élève à 196 % au lieu de diminuer à 91 %.

Les dosages plasmatiques des 17-cétostéroïdes ne semblent pas révéler des variations vraiment significatives. Elles seraient plus marquées

dans les réactions anxieuses communes, accompagnées d'une hausse de leur taux (mais dans des limites physiologiques).

Miklovic et Supek ont observé chez le rat, pour des doses de L.S.D. de 20 à 120 gammas/kg., une éosinophilie à rapprocher des modifications précédentes.

On a constaté, d'autre part, qu'une nouvelle stimulation des surrénales, après une première administration de L.S.D., entraîne une réponse comparable. Hoagland et ses collaborateurs, dans des recherches de contrôle (sans L.S.D.), ont vu que le test de Thorn à l'A.C.T.H. donne une augmentation des 17-cétostéroïdes à 128 %, et de l'acide urique à 131 % des taux initiaux. Sous L.S.D., les chiffres sont seulement de 113 % et 107 %.

Ainsi, le L.S.D. a, sur le cortex surrénal, des effets comparables à ceux d'un stress ou de l'A.C.T.H.

Done, parmi les conséquences métaboliques du L.S.D., deux semblent assez caractéristiques et distincts des effets de la mescaline : ce sont les troubles du métabolisme glucidique et ceux du métabolisme phosphoré. Certains ont admis qu'il pouvait s'agir d'aspects différents d'un même trouble fondamental.

Par contre, comme l'ont bien montré J. Delay et ses collaborateurs, l'action sur la cortico-surrénale n'est pas spécifique, et rappelle ce qui s'observe avec la mescaline.

EFFETS DU L.S.D. SUR LES MUSCLES LISSES ET SUR LE SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF.

Ils sont un des éléments essentiels de l'étude pharmacologique du produit. Les résultats observés peuvent varier et se montrer contradictoires, dépendant de la méthode employée.

A) Action sur les muscles lisses

Comme tous les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le L.S.D. excite les fibres lisses et détermine leur contraction. L'action est particulièrement nette sur l'utérus. On sait que l'effet utérotonique de la diéthylamide a été le premier connu. Pour l'utérus isolé de lapine, cet effet est très légèrement inférieur à celui de l'ergobasine ou de la méthyl-ergobasine, alcaloïdes les plus puissants de l'ergot. Cet effet est retrouvé sur l'utérus de lapine *in situ*, mais nécessite des doses nettement plus élevées que celles qui donnent d'autres manifestations lysergiques (surtout motrices). Le L.S.D. est 1,5 fois moins actif que l'ergométrine.

Sur les fibres musculaires des vaisseaux, l'effet du L.S.D. est analogue. Des doses élevées provoquent une vasoconstriction sur les vaisseaux isolés ou sur ceux de l'animal spinal. La musculature intestinale se montre moins sensible. L'action serait nulle sur l'intestin isolé de lapin, très faible sur celui de cobaye.

B) *Effets sur le système nerveux végétatif*

1) *Sur le tonus pupillaire.* — L'action mydriatique du L.S.D. est très nette, se retrouvant dans de nombreuses espèces animales. La mydriase peut être bloquée par les alcaloïdes hydrogénés de l'ergot, ainsi que par les sympatholytiques de synthèse (comme la régitine) ou par la chlorpromazine.

Cette mydriase est assez régulièrement observée chez l'homme, atteignant son maximum entre la deuxième et troisième heures après prise orale. Elle est souvent très marquée.

2) *Sur l'appareil cardio-vasculaire.* — a) Sur les viscères isolés ou chez l'animal spinal (l'intervention du système nerveux central étant éliminée), on constate un effet vasoconstricteur et hypertenseur, sans modification du rythme cardiaque.

b) Chez l'animal anesthésié, les effets sont différents. Le L.S.D. agit à fortes doses (comparables à celles des autres alcaloïdes de l'ergot) comme un alcaloïde typique du Claviceps. En injectant à un chat anesthésié 50 à 100 gammas/kg. de L.S.D., on obtient une bradycardie et une baisse de tension. C'est l'effet cardiovasculaire pharmacologique vrai de la diéthylamide. Chez le chat anesthésié, le L.S.D. élève la tension artérielle et ne donne pas de bradycardie.

c) Chez l'homme, on constate fréquemment, mais non toujours, une légère hausse de tension, maximale à la deuxième heure, et se prolongeant plusieurs heures. Elle est de 10 à 20 mm. de mercure, ordinairement, et porte uniquement sur la pression systolique. Habituellement, elle s'accompagne d'une tachycardie.

De semblables modifications peuvent se voir aussi chez l'animal pour des doses relativement faibles (100 gammas pour un chien).

Il n'est pas sûr que ces effets soient liés à l'action directe du L.S.D. Sans doute, sont-ils secondaires aux manifestations psychiques, par exemple à l'anxiété ou au sentiment désagréable provoqué par les troubles végétatifs eux-mêmes.

Ainsi, on peut décrire : une action vasoconstrictrice vasculaire sans retentissement cardiaque, quand les organes sont sans relation avec le système nerveux central (viscère isolé ou animal spinal) ; une action bradycardisante et hypotensive chez l'animal anesthésié, due à de fortes doses de L.S.D. ; une action tachycardisante et hypertensive, vue surtout chez l'homme, parfois aussi chez certains animaux, pour des doses beaucoup plus faibles, et secondaires sans doute au stress émotionnel.

3) *Sur la respiration.* — Les faits sont variables, mais presque constants chez l'animal entier, à fortes doses. Pour le chat anesthésié, avec 50 à 100 gammas/kg., Rothlin et Cerletti ont une action dépressive. Graham et Khalidi notent un effet inverse chez le lapin anesthésié.

Chez le chien éveillé, on voit de la polypnée prolongée. Chez l'homme, le rythme est souvent un peu plus rapide.

Plusieurs facteurs peuvent intervenir : effet direct, effet psychique, hyperthermie.

4) *Effets sur divers autres appareils.* — On a décrit une action anti-diurétique. Chez le rat, Graham et Khalidi signalent un retard dans l'élimination urinaire, aussitôt après l'injection de 150 gammas/kg. de L.S.D., sans modification du volume urinaire total.

Chez l'homme, une oligurie modérée a été décrite par différents auteurs (Graham et Khalidi, Becker, Kies et collaborateurs).

Des symptômes de nature vagale ont été signalés : larmoiement, sialorrhée, nets chez le chien (Rothlin et Cerletti), mais également chez l'homme, pour lequel Forrer et Goldner les considèrent comme proportionnels à la dose de L.S.D.

Il y a, à l'inverse, des manifestations de type sympathicotonique : augmentation de la pilo-érection, constriction des vaisseaux de l'oreille chez le lapin.

5) *Sur les réflexes circulatoires.* — Le L.S.D., par voie intraveineuse (60-100 gammas/kg.), ou par voie intraventriculaire (100-200 gammas/kg.), chez le chat anesthésié, possède, non seulement une action vasomotrice périphérique ou centrale, mais modifie les réflexes vasopresseurs.

En excitant les centres chémorécepteurs carotidiens, par une injection de sébacetyl-bis-choline, on détermine normalement une réaction hypertensive, que supprime le L.S.D. Au contraire, ce dernier ne perturbe pas la réponse à l'excitation des baro-récepteurs (hypotension secondaire à la hausse de la tension artérielle locale).

La stimulation du nerf sinusal, dans les cas où elle entraîne habituellement de l'hypertension, demeure inefficace ou a un effet inversé par le L.S.D. Au contraire, quand on obtient une réaction hypotensive, qui indique la prédominance des influx venant des baro-récepteurs, le L.S.D. est sans effet.

On peut donc penser que le L.S.D. est un inhibiteur spécifique des réflexes provenant des chémorécepteurs. Cette action serait, d'ailleurs, indépendante de l'effet direct sur la tension artérielle, ne disparaissant pas après vagotomie ou atropine. Une réponse hypotensive peut se voir avec des chémorécepteurs intacts. Il faut donc bien distinguer cet effet sur le réflexe de celui sur l'activité vasomotrice.

6) *Effet antihistaminique.* — Certaines conditions expérimentales sont nécessaires pour sa mise en évidence.

Le L.S.D. inhibe les contractions de l'intestin isolé de cobaye, provoquées par l'acétylcholine, l'histamine, le baryum. A la dose de 20 gammas/kg., il réduit de 38 % le bronchospasme du cobaye déterminé par une intraveineuse de 0,01 mg./kg. d'histamine. Mais il est sans effet vis-à-vis de l'action bronchique de l'acétylcholine et du baryum.

Tous ces phénomènes ont été discutés. Herxheimer n'observe aucune protection du L.S.D. contre le choc histaminique.

On sait d'ailleurs combien les questions de l'antagonisme avec la sérotonine et des rapports de celle-ci avec le choc anaphylactique demeurent délicates et difficiles à résoudre.

Done, le L.S.D. provoque des effets végétatifs importants. Certains sont du type sympathicotonique (la mydriase étant le plus constant), d'autres de type vagal.

Les effets végétatifs ne sont pas d'origine périphérique, mais centrale, ce que montrent les résultats opposés obtenus chez l'animal spinal et l'animal anesthésié.

Ils sont modifiables aussi par l'émotion, cause possible de symptômes particuliers. Ceci rend difficile de préciser la signification de l'hyperadrénalinémie consécutive à l'administration de L.S.D. (40 à 60 gammas intraveineux), observée par Liddell et Weil-Malherbe. Ce fait serait probablement en rapport avec les réactions émotives déclenchées par l'expérience. Certains expérimentateurs ne l'ont pas retrouvé (Manger et collaborateurs).

ACTION PYRÉTOGÈNE.

Son mécanisme est mal connu. Il semble difficile de la considérer comme une action métabolique ou un effet végétatif. Cette action se produit pour des doses extrêmement faibles. Contrairement aux phénomènes ci-dessus décrits, et en conformité avec ce qui se voit chez l'homme dans le déterminisme des manifestations psychiques, les doses nécessaires sont voisines du gamma par kilo.

C'est l'hyperpnée secondaire chez le lapin lysérgisé qui fit découvrir à Horita et Dille l'effet pyrétogène. Celui-ci se voit chez plusieurs animaux d'expérience (chat, chien), mais est plus marqué chez le lapin. Pour une dose sous-cutanée de 50 gammas/kg., on a, chez cet animal, une hausse de température d'un degré environ au bout de dix à vingt minutes, avec maximum entre la deuxième et la quatrième heures, et disparition en sept à neuf heures. Chez le rat, des doses élevées sont nécessaires, les petites donnant de l'hypothermie.

Toutes les voies d'introduction peuvent entraîner l'effet pyrétogène. Les injections intraveineuses nécessitent les concentrations les plus faibles (0,5 à 1 gamma/kg.), mais donnent un effet plus court.

L'hyperthermie est centrale, ne s'accompagne d'aucune élévation de la température cutanée, et s'associe même chez le lapin à une baisse de la température de l'oreille. Le clampage des vaisseaux de l'oreille ne modifie pas la température rectale du lapin (Horita et Dille), ce qui élimine l'hypothèse d'une hyperthermie par vasoconstriction et diminution du rayonnement.

Chez l'homme, l'hyperthermie est rare. Toutefois, Forrer et Goldner l'ont observée chez deux de leurs cinq malades, de l'ordre de un degré Fahrenheit, à la dose de 2 gammas/kg.

Pour Rothlin et Cerletti, l'hyperthermie est proportionnelle à la dose. Ces auteurs évoquent la possibilité d'une hyperthermie mortelle avec des doses supérieures à 150-200 gammas/kg. Avec 500-600 gammas, tous les animaux succombent par apnée à l'acmé de la réponse thermique. L'effet pyrétogène semble être sensible à l'accoutumance. Gogerty et Dille ont montré que l'hyperthermie, aux doses de 50 gammas/kg, chez le lapin, disparaissait au cinquième jour, la sensibilité ne réapparaissant que neuf jours après la dernière administration de L.S.D. On a pu rapprocher ce fait de la tolérance psychique notée en clinique humaine pour le L.S.D.

L'hyperthermie est empêchée par l'anesthésie barbiturique de l'animal, la section spinale, la d-tubocurarine. Elle est exagérée par la morphine. La sérotonine, la dibénamine, l'antipyrine, ne l'influencent pas. Les dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle ont une action diversement appréciée : nulle pour Horita et Dille, antagoniste pour Rothlin et Cerletti.

Avant la découverte de la diéthylamide, on connaissait un effet pyrétogène pour les autres alcaloïdes du claviceps, mais à des doses nettement plus élevées. Par exemple, l'ergotoxine est active à des doses de 0,5 à 1 mg./kg.

Le mécanisme de l'hyperthermie lysergique est mal précisé. Elle n'est pas due à une baisse des pertes thermiques secondaires à une vasoconstriction, car le L.S.D. n'a pas un effet vasoconstricteur suffisant à de si faibles doses. Bien que l'on voit une vasoconstriction des oreilles chez l'animal, le clampage des vaisseaux auriculaires ne produit pas d'hyperthermie. Enfin, les autres dérivés de l'ergot, vasoconstricteurs beaucoup plus puissants, ont un effet hyperthermisant nettement plus faible.

Il ne s'agit pas non plus d'une élévation du métabolisme, car la légère augmentation de la consommation d'oxygène, après injection lysergique, n'est pas immédiate.

L'hyperthermie doit répondre plutôt à un dérèglement du centre thermo-régulateur. Son mécanisme doit être comparable à celui des substances pyrétogènes bactériennes.

L'action inhibitrice de l'anesthésie, de la section médullaire, est en faveur de cette origine centrale. La vasoconstriction, une augmentation de la consommation d'oxygène (d'où hausse des combustions), peuvent intervenir, mais ce serait sous la stimulation de centres thermo-régulateurs, et non comme effets directs du L.S.D.

L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE ET SES PROBLÈMES.

Dans l'ensemble, les effets pharmacologiques de la diéthylamide sont assez constants. Mais ils ne laissent pas, en eux-mêmes, imaginer la possibilité d'effets psychiques typiques. D'autre part, ces données s'observent pour des doses minimales, qui ne produisent que des modifications neurovégétatives modérées. Les expérimentateurs ont cher-

ché des espèces animales susceptibles de présenter des symptômes lysergiques assez nets et simples pour être estimés quantitativement, constants et de facile constatation. De tels faits expérimentaux sont différents des phénomènes antérieurement décrits, car ils se voient dans une ou quelques espèces seulement. Il s'agit souvent d'anomalies du comportement. Comme le précise à juste raison Widlocher, il serait peu prudent de vouloir assimiler les troubles apparaissant chez des espèces inférieures et les effets psychiques chez l'homme.

A) Effets du L.S.D. sur la toile d'araignée

B. Witt a montré que la formation de la toile d'une araignée (*Zilla X. notata* ou *Zigella*) est modifiée par certains produits neurotropes. L'absorption de mouches lysergisées entraîne des irrégularités de forme et des changements de dimensions. Mais la mescaline agit davantage.

B) Effets du L.S.D. sur les « souris tournantes »

Certaines souris peuvent présenter une anomalie du comportement sous forme de course circulaire, sans perturbation vestibulaire. Dans les lignées atteintes, les animaux, dès leur plus jeune âge, ont des mouvements circulaires, interrompus seulement par le repos ou un arrêt volontaire en vue d'une ébauche de marche. Dès la reprise de mouvement, l'animal parcourt des cercles plus ou moins grands, à vitesse variable. Parfois le sens du déplacement peut s'inverser. Ces mouvements peuvent continuer indéfiniment. Ce n'est pas un trouble ataxique, l'enregistrement cinématographique montrant une parfaite coordination (Rothlin). Ce serait plutôt un syndrome moteur très spécial, lié peut-être à une mutation génétique, et se comportant ensuite comme un caractère héréditaire. Rothlin a pu faire un élevage de « souris tournantes » par des croisements mutuels.

Le professeur J. Delay a réussi, avec P. Pichot, J. Thuillier et J. Marquiset, à déterminer un syndrome moteur voisin chez la souris par injection d'un dérivé des carbures aliphatiques : l'imino-dipropionitrile. Quatre injections intrapéritonéales ou sous-cutanées d'une dose de 1,50 g./kg. de ce produit entraînent d'une façon définitive un état d'agitation, avec mouvements de rétro- et de latéropulsion, surtout mouvements circulaires paraissant plus amples que ceux des « souris tournantes » génétiques. Il y a aussi des troubles de la coordination motrice, avec perte de l'équilibre sur des appuis étroits, et difficulté de s'archouter sur des plans inclinés.

Le syndrome des souris tournantes et celui des souris préparées sont très voisins. Il y a, dans les deux cas, perte du réflexe de nage. Si la souris normale nage très bien, la souris tournante se débat de façon incoordonnée, et risquerait la noyade si on ne la retirait de l'eau.

Des procédés d'enregistrement permettent d'apprécier les mouve-

ments circulaires et leurs variations. On peut utiliser les « souris tournantes » génétiques et celles préparées (souris I.D.P.N.). La chlorpromazine et Phydergine donnent une sédation de l'activité motrice et une diminution (même une disparition temporaire) des mouvements circulaires. Le L.S.D. agit de même sur ceux-ci, mais il n'y a pas de sédation de l'activité motrice générale. Au contraire, on note un état d'excitation motrice prolongé, parfois un tremblement, une agitation désorganisant le comportement moteur et abolissant les amples mouvements circulaires antérieurs.

Ces phénomènes ont été retrouvés chez les « souris tournantes » par Rothlin et Cerletti, et chez les souris I.D.P.N. par Widlocher, Nakajima et Thuillier.

Le test des souris tournantes, très sensible, peut servir à mesurer l'action des drogues psychotropes.

C) Effets sur l'escargot (*Ambalaria curpina*)

L'escargot étudié, plongé dans un bain contenant du L.S.D. à la concentration d'un gamma par centicube, ouvre ses opercules, sort son pied et ses tentacules. Les mouvements du pied sont perturbés : prenant une forme ondulante, ils empêchent l'animal de se fixer à aucune surface. La réponse habituelle à un stimulus léger est abolie et l'animal ne se referme qu'après une excitation forte, pour se rouvrir très vite. Ce phénomène se prolonge trente-six heures. Il a été décrit par H. A. Abramson et M. E. Jarvik. Il s'agit là de réactions non strictement pathologiques et non absolument spécifiques. En effet, la mono-éthylamide en détermine de semblables. Le dérivé bromé, sans action psychique, peut donner la même réponse, chez des animaux sensibles, d'ailleurs, à une simple immersion dans l'eau distillée.

D) Effet du L.S.D. sur les chromatophores de *Poecilia reticulatus*

On utilise l'action de la diéthylamide sur les chromatophores d'un poisson d'aquarium, le Guppy (*Poecilia* ou *Lebistes reticulatus*). En ajoutant à l'eau du bassin quelques gammas de L.S.D. par centicube, on observe que la coloration habituelle des poissons, d'un gris vitreux, devient beaucoup plus foncée. La coloration de fond prend une teinte grise-jaunâtre, puis presque noire. Le dessin délimitant les écailles est plus net et s'élargit. L'examen microscopique des nageoires dorsales permet une étude précise : à l'état normal, les mélanophores ont un aspect de plaques compactes et foncées, à contours bien dessinés. Pour des doses fortes de L.S.D. (1 gamma/centicube), révélées par une pigmentation anormale, les plaques deviennent des agglomérats et des amas pigmentaires s'étendant en pseudopodes et réalisant un aspect en araignées. A doses encore plus fortes se produit une dislocation des chromatophores, avec éparpillement des pigments (aspect d'araignées disloquées).

Cette étude microscopique permet de déceler des doses subliminai-

res (0,4 gamma/centicube), trop faibles pour donner une modification macroscopique. Il y a, alors, au microscope, formation d'amas évoquant le fruit de datura.

E) *Effets du L.S.D. sur le poisson siamois combattant (Betta splendens)*

Chez certains poissons, le L.S.D. peut modifier le comportement si on le mélange à l'eau de l'aquarium à des concentrations de l'ordre d'un gamma/centicube. Le poisson siamois combattant (*Betta splendens*), surtout s'il est jeune, se montre extrêmement sensible (H. A. Abramson et L. T. Evans).

Après une phase d'excitation, les poissons montrent, vers la dixième heure, des changements assez caractéristiques du comportement, avec possibilité de neuf positions anormales : mouvements rétrogrades grâce aux nageoires pectorales ; attitude verticale immobile, tête en haut, près de la surface ; mouvements verticaux de va-et-vient par les nageoires pectorales (diablotin de Descartes) ; rotation dans la même position, autour de l'axe vertical ; tremblement sans changement de position ; ralentissement des déplacements ; mouvements d'enroulement ; déplacement latéral ; pigmentation plus sombre.

Tous ces changements d'attitude donnent un aspect stuporeux qui dure plusieurs jours. D'ailleurs, cet aspect est modifiable. Ainsi, la présence soudaine d'un autre poisson mâle, assaillant, détermine une riposte, très brève, l'animal reprenant rapidement son état antérieur.

De semblables attitudes sont possibles chez le poisson normal, non lysergisé. Mais elles sont alors fugitives, isolées. Toutefois, il faut observer longuement l'animal pour bien connaître son comportement. L'action du L.S.D. paraît assez spécifique, les barbituriques, ou divers produits neurotoniques, n'entraînent aucun phénomène semblable. Mais quelques dérivés du L.S.D. (B.O.L. 148, L.A.E. 32) déterminent des effets comparables, bien que plus dissociés.

D'autres poissons, tels que le *Carassius auratus*, peuvent présenter des troubles analogues à ceux du *Betta splendens*.



On a exploré de nombreuses autres espèces animales quant à leur sensibilité à l'action du L.S.D. Chez la mouche (*Drosophila melanogaster*), la drogue peut perturber certains types de réaction aux colorations lumineuses. Chez le pigeon, Blough a exploré le contrôle du comportement visuel. Cependant, aucun des effets ainsi observés n'est spécifique du L.S.D. Ils sont d'ailleurs difficiles à constater et ont été de faible valeur pratique.

D'autre part, on sait quelle prudence s'impose avant de faire tout rapprochement avec les symptômes psychiques chez l'homme. Tout ce qu'il est permis de dire, c'est que le L.S.D. peut entraîner des perturbations du comportement de certaines espèces animales, par action sur le système nerveux central.

ACTION PSYCHIQUE DU L.S.D. CHEZ LES VERTÉBRÉS SUPÉRIEURS.

La découverte des troubles psychiques de l'intoxication lysergique a été la conséquence de l'auto-observation humaine. Toutefois, il a semblé utile d'étudier les modifications possibles du comportement de certains mammifères.

A) *Chez le chien*

Des doses de 50 à 100 gammas/kg. en intraveineuse donnent : des phénomènes végétatifs accentués (mydriase, pilo-érection, polypnée), des troubles moteurs spéciaux, évoquant les perturbations du tonus musculaire, avec rigidité des pattes surtout postérieures et station debout difficile. En marchant, l'animal est raide, garde mal son équilibre. Buscaino et Frongia ont décrit des phénomènes d'allure catatonique, non retrouvés par Sacchi.

Le comportement est précocement altéré : excitation, déambulation incessante, agitation de la tête et de la queue ; regard paraissant anxieux, yeux largement ouverts dans un masque figé. Parfois, le chien fixe un coin de la pièce, ou se détourne subitement, comme un halluciné. Ces faits peuvent s'observer dès le début de l'expérience, tandis que les troubles du tonus apparaissent au bout d'une demi-heure.

Les injections intracisternales ou dans le troisième ventricule ont pu donner les mêmes manifestations. Haley et Dasgupta ont pratiqué des injections intracérébrales et noté de l'ataxie et des attitudes de peur.

B) *Chez le chat*

Les conséquences sont assez semblables : excitation anxieuse, commençant quelques minutes après l'injection ; pour des doses très fortes, « sham-rage », puis abattement et incoordination motrice. Cerletti et ses collaborateurs ont décrit un fait assez particulier : le chat lysergisé, auquel on présente une souris, se montre indifférent, n'essaie pas de la saisir. Si on l'approche de son museau, il fait un petit mouvement d'évitement. Les réactions disparaissent au bout de quelques heures, mais durent plus longtemps que les troubles végétatifs. Par injection intracérébrale, Haley et Dasgupta ont observé une activation marquée du système nerveux autonome.

C) *Chez le lapin*

L'animal normal présente certaines réactions automatiques motrices : reprise immédiate d'une position de triple flexion par stimulation de l'appui postérieur ou par extension forcée du train postérieur, réaction d'hyperextension du membre antérieur par stimulation de l'appui antérieur, reprise immédiate de l'équilibre vertical quand on place l'animal sur le côté ou le dos.

Pour 25 gammas/kg. de L.S.D., la réaction d'équilibration est retardée. Avec 50 gammas, les troubles sont nets : tendance à conserver des attitudes anormales imposées, grand retard de la réaction d'équilibration et de celle d'étirement ; le tout s'accompagnant de polypnée. Avec 100 gammas/kg. s'observe une atonie marquée ; le lapin est prostré, immobile, demeurant dans la position anormale imposée, sans réaction d'appui normale. Les pattes semblent patiner sur le sol, mais la force musculaire est intacte. Chez le lapin anesthésié, la même dose intraveineuse donne de l'excitation. A 200 gammas/kg., la conservation des attitudes est très accentuée.

J. Delay, F. Lhermitte, J. et G. Verdeaux ont cinématographié ces troubles caractéristiques.

D) Chez le singe

Une recherche a été faite par E. V. Evarts après intraveineuse d'un mg./kg. de L.S.D. chez des singes non anesthésiés.

Pendant les vingt premières minutes, le singe était en procubitus, immobile. Ce n'était pas une paralysie, mais une attitude active. Dès qu'on l'en écartait, l'animal la reprenait avec force. Au bout de vingt minutes, il s'assit et essaya de se déplacer. Mais il avait une ataxie (qui dura une heure), ainsi qu'une absence de réponse aux stimulations visuelles et douloureuses. Bien que se déplaçant facilement, l'animal butait sur les obstacles, ne réagissait pas aux objets en mouvement, ni aux excitations lumineuses. Le retour à la normale se fit en deux à trois heures. Pendant tout ce temps, le singe se montra doux, ne mordant pas le doigt qu'on plaçait dans sa bouche.

Ces phénomènes observés chez le singe sont proches de ceux notés chez le chien et le chat. Toutefois, les troubles sensoriels semblent beaucoup plus marqués, mais demeurent difficiles à interpréter. Étaient-ils de nature illusionnelle ou déficitaire ? De toute façon, la dose était considérable.

E) Chez le rat

M. Beluffi a observé, dans une certaine race de rats albinos, des mouvements de manège caractéristiques, par injection sous-cutanée d'un à deux milligrammes de L.S.D. La dose moyenne nécessaire est de deux milligrammes. Rapidement, après l'injection, apparaît de l'hypertonie musculaire, avec décharges de tremblements diffus. Puis se produisent les mouvements de manège. Les stimulations nociceptives entraînent de nets sursauts défensifs. Les dromogrammes obtenus par l'auteur ressemblent beaucoup aux tracés recueillis par Rothlin et Cerletti chez les souris tournantes.

Pendant l'intoxication, qui dure de cinquante minutes à deux heures et demie, on note une tachycardie très accentuée, de la polypnée, de l'incontinence sphinctérienne, une importante cyanose des téguments.

Pour l'auteur, le L.S.D. agit, dans le cas présent, en transformant

une prédisposition motrice potentielle en un tableau de crise vestibulaire de manège.

Chez le rat albinos, également, P. H. Glow a exploré les capacités réactionnelles et la rapidité des mouvements sous l'action du L.S.D. Les anomalies posturales observées peuvent être attribuées jusqu'à un certain point à l'action directe de la drogue. Pour l'auteur, la diéthylamide agirait comme un enzyme ou un inhibiteur bioélectrique de certaines jonctions synaptiques. L'interférence avec des systèmes spécifiques d'enzymes peut affecter la transmission nerveuse normale.



Dans l'ensemble, l'expérimentation animale est assez pauvre en résultats. Elle ne montre de perturbations du comportement que pour des doses élevées, plus de cent fois supérieures à celles utilisées chez l'homme. Tout rapprochement est donc hasardeux. D'autre part, les signes observés ne sont pas spécifiques.

H. Baruk, J. Launay, J. Bergès, R. Perles et C. Conte avaient rapporté leurs expériences sur l'action du L.S.D. 25 chez les animaux et la catatonie expérimentale chez le pigeon. Les auteurs avaient employé comme matériel de laboratoire : le singe, la souris, le cobaye, le pigeon. Chez ce dernier, il leur fut possible d'obtenir, selon les stades successifs d'intoxication, des troubles initiaux de l'équilibre antéro-postérieur, avec tendance à la chute en avant et secousses myocloniques ; puis, suivant les doses, soit une catalepsie importante et un aspect pétrifié et immobile, soit une paralysie avec affaissement complet. Dans la discussion qui suivit cette communication devant la Société médico-psychologique, le 23 décembre 1957, Paul Abély se montra très réservé sur les interprétations à donner aux résultats de certaines expériences chez l'animal, dans le domaine de la psychiatrie. Il semble que cette attitude de prudence s'impose en ce qui concerne les essais faits chez divers animaux avec la diéthylamide de l'acide lysergique.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DU L.S.D. CHEZ L'HOMME NORMAL

De nombreux auteurs se sont occupés de la question, donnant des descriptions plus ou moins détaillées de leurs observations.

I) SIGNES CLINIQUES.

Ce sont les effets psychiques constatés chez l'homme qui font le plus grand intérêt du produit. Ils sont d'ailleurs accompagnés de perturbations neurovégétatives et parfois d'une atteinte de la coordination motrice.

L'ensemble constitue un tableau clinique assez caractéristique et homogène pour que soit possible une étude générale.

L'analyse soigneuse des symptômes révèle cependant des variations importantes, explicables presque uniquement par des facteurs de susceptibilité individuelle. D'autre part, cette multiplicité des aspects cliniques a pu entraîner des interprétations nosologiques variées, témoins des conceptions différentes des écoles psychiatriques.

A) Evolution courante de l'intoxication aiguë au L.S.D.

1) Administration orale.

Après absorption buccale, à jeun, d'une dose d'un à 2 gammas par kilo de la drogue, le sujet éprouve au bout de quelques minutes une impression générale et diffuse de malaise mal défini. Parfois, anormalement ému, il se sent l'objet d'une expérience étrange. Très souvent apparaît un sentiment intérieur d'agitation, accentuant cette impression à la fois physique et psychique. Viennent parfois les accompagner des nausées, des sensations vertigineuses, des palpitations, qui exagèrent la pénible impression immédiate. Dès ce moment, certains symptômes neurovégétatifs sont possibles : la mydriase, constante, très précoce, des changements cardiovasculaires, moins importants, plus accessoires.

Après une heure à une heure et demie, se montrent les signes psychiques. Les plus courants sont les perturbations de l'humeur, à teinte euphorique ou dysphorique, donnant au tableau clinique son allure propre, difficile à prévoir. Des modifications de l'état de conscience peuvent survenir, assez modérées habituellement, à type d'engourdissement (*Benommenheit*) ou d'état de rêve. Le sujet éprouve une impression de modification de l'ambiance. Celle-ci lui apparaît bizarre, insolite. La personnalité semble désorganisée, perturbée. En général, il n'y a pas de désorientation temporo-spatiale. Mais, le temps vécu apparaît changé, avec impression de présent figé, donnant un sentiment de durée anormale, même d'éternité. De son côté, l'espace est altéré, avec désorganisation et gauchissement de l'image du corps et du sens spatial. Des paresthésies, des synesthésies, des illusions, parfois des hallucinations vraies, peuvent survenir, surtout visuelles.

Entre la deuxième et la troisième heures, la crise est à son acmé. L'aspect du sujet est alors nettement pathologique : faciès souvent vultueux, yeux brillants, injectés, parfois pleins de lar-

mes, donnant un visage d'allure congestionnée. La mimique devient souvent grimaçante, avec lèvres tirées, et aspect de rire forcé, immotivé. L'élocution est pénible ; le sujet doit chercher ses mots, ne peut suivre longtemps une idée, semble distrait par la plus minime stimulation extérieure. D'humeur anxieuse ou euphorique, il peut, très rarement, exprimer à ce moment de vagues idées délirantes, surtout de persécution.

Puis, peu à peu, les troubles diminuent, pendant les heures suivantes, pour disparaître à la fin de la journée, si l'absorption de L.S.D. a eu lieu le matin.

Toutefois, un souvenir précis de l'expérience lysergique est conservé. Le sujet en retient les moindres détails. Il évoque nettement certains faits survenus au maximum de la crise et dont il avait semblé alors se désintéresser. Il décrit l'expérience éprouvée comme originale, inhabituelle, différente de l'ivresse alcoolique. Il conserve une conscience vive du caractère pathologique des phénomènes ressentis, qu'il ne pouvait, au moment même de leur apparition, ni maîtriser, ni empêcher. Il y a ainsi, à l'égard de la crise lysergique, une certaine « distance », source soit d'une intense anxiété, soit d'un sentiment de comique. Il arrive souvent, d'ailleurs, que les deux modes réactionnels s'associent, avec des éclats de rire au milieu d'une impression générale pénible.

Les jours suivants, peut se montrer un sentiment de bien-être ou une inquiétude ineffable. Puis, en l'absence de toute tendance névrotique ou psychotique, les effets secondaires s'effacent complètement.

2) *Injections intramusculaires.*

La voie intramusculaire est souvent recommandée pour éviter les variations individuelles de l'absorption intestinale (Liddell et Weil-Malherbe).

La dose courante chez le sujet normal est d'un gamma/kg., à jeun.

Généralement peuvent se voir les quatre phases de l'intoxication, décrites par de Shon, Rinkel et Solomon :

a) Phase initiale ou prodromique, avec manifestations somatiques variées, d'une durée de 30 à 45 minutes et se prolongeant jusqu'à l'apparition des premiers troubles psychologiques.

b) Période d'état, avec troubles de l'humeur, des sentiments, des perceptions. Au moment de l'acmé (vers la 2^e ou la 3^e heure) s'ajoutent des perturbations de la pensée, de la conscience et de

la volonté. Cette période s'étend de la 30^e ou de la 45^e minute jusqu'à la 5^e heure.

c) Phase de déclin, marquée par l'atténuation graduelle des symptômes, l'angoisse étant souvent un des plus tenaces. Cette phase dure de la 5^e à la 9^e heures.

d) Phase finale de récupération progressive, prolongée parfois 36 à 48 heures, avec fréquente angoisse résiduelle.

3) *Injections intraveineuses.*

Employées pour la première fois par Liddell et Weil-Malherbe en 1953, elles nécessitent des doses plus faibles de L.S.D., de l'ordre de 0,5 à 0,75 gamma/kg., administrées également à des sujets à jeun.

Ordinairement, les premiers phénomènes subjectifs surviennent en quelques minutes, s'accroissant rapidement, l'acmé se montrant au bout d'une heure. La durée totale de la crise est peu modifiée.

4) *Injections intrarachidiennes.*

Plus rarement utilisées, avec des doses encore plus basses (20 à 60 gammas pour un sujet de poids moyen), elles déclenchent des symptômes presque immédiats, puis l'expérience lysergique se déroule suivant le schéma habituel.

B) *Analyse des symptômes*

1) *Phénomènes subjectifs.*

Ceux de la phase initiale débutent plus ou moins précocement, suivant la voie d'introduction employée, et perdent généralement de leur importance quand des symptômes d'allure plus nettement psychopathologique s'y ajoutent et les englobent.

A) *Phénomènes subjectifs à caractère général.* — Ils peuvent se traduire comme des troubles de la cénesthésie et sont désignés par les sujets sous les termes de « sensation », « sentiment », « impression ».

Certains sont peu spécifiques, se retrouvant au début de nombreux tableaux psychiatriques exogènes ou endogènes. Ce sont, par exemple, des sensations de malaise, de fatigue, de constriction générale, de gêne imprécise.

D'autres montrent un aspect plus spécifique, comme l'impres-

sion d'être empoisonné, pouvant apparaître très précocement et se prolonger bien après la période initiale.

Parfois, il s'agit de sensations de froid, de chaud, de tremblement ou de vibration. Cette dernière est assez caractéristique de la crise lysergique, par son intensité et sa fréquence. Elle peut se révéler comme une impression de claquer des dents ou comme celle d'un tremblement d'une partie du corps. Fait important, généralement, il n'y a pas de tremblement objectivement constatable.

Dans d'autres cas, ce sont plutôt des ondulations, un frémissement rythmé, un sentiment de légèreté, prélude de manifestations ultérieures plus accentuées, ou bien une impression générale de lourdeur, de pesanteur.

B) *Phénomènes subjectifs localisés.* — Ils sont encore plus spécifiques que les précédents. Comme l'ont indiqué D. Cargnello et N. Lukinovich, dans leur description du « psychome » lysergique, à l'exception des organes génitaux, toutes les parties du corps peuvent devenir le siège privilégié de sensations particulières et inhabituelles. Cependant, certaines zones sont plus fréquemment touchées. Ce sont surtout la bouche et la région oculaire.

Bouche : A son niveau, les lysergisés ressentent souvent des sensations dysesthésico-paresthésiques : fourmillements, gonflement, « piqure » rappelant l'anesthésie locale du dentiste.

Parfois, il s'agit de phénomènes dysgueusiques : saveur amère, goût de savon.

Très fréquentes sont les sensations de contraction des mâchoires qui semblent serrées, crispées, parcourues de fourmillements.

Assez souvent, s'observent des sensations rapportées aux dents qui peuvent être éprouvées comme agrandies.

Régions oculaires : Les différents auteurs ont insisté sur l'importance extrême de la sphère visuelle dans l'intoxication lysergique. A ce niveau peuvent se manifester les troubles les plus variés. Certains trouvent sans doute leur explication dans la mydriase. D'autres répondent à d'autres mécanismes : impression de brûlures oculaires, de vue confuse et perturbée, d'avoir les yeux baignés de larmes, ou gonflés.

Autres zones : Plus rarement, se montrent des troubles de la région auriculaire : audition difficile, parfois hyperacousie dès le début. Ces symptômes seront revus plus loin.

Au niveau du tronc et des membres, se voient très fréquemment des dysesthésies ou des paresthésies plus ou moins

complexes : impression de rigidité ou de dureté de la colonne vertébrale et des membres, de lourdeur d'un bras, de légèreté des membres inférieurs, d'être en caoutchouc ; sensation de froid aux mains ou aux pieds, de gonflement de l'abdomen, de tremblement des mains, de tête vide ou lourde.

Assez souvent, sont perçues des douleurs de nuque, surtout à l'accomplissement, mais parfois même dès le début : sensation de raideur de la nuque, de gêne locale, d'impossibilité de tout mouvement de la tête.

2) *Signes neurologiques.*

Si on les compare aux importants troubles psychiques, ils sont de beaucoup moindre importance. D'ailleurs, comme certains l'ont signalé, il existe de grandes différences entre les auteurs à ce sujet, soit sur la fréquence, soit sur l'intensité du syndrome neurologique lysergique. Comme explications possibles de cette discordance, on peut, avec D. Cargnello et N. Lukinovich, invoquer tout d'abord la diversité des doses et des voies d'introduction et aussi le fait que de nombreux chercheurs ont accordé aux symptômes neurologiques une moindre attention qu'aux troubles psychopathologiques ou aux problèmes biochimiques, sérologiques et pharmacologiques posés par le L.S.D.

Le syndrome neurologique de la diéthylamide est nettement oligosymptomatique, au moins pour ce qui peut être reconnu comme authentique, à cause du mélange fréquent avec des manifestations purement psychiques. On a pu dire qu'il s'agissait plus d'une mosaïque de symptômes inconstants que d'un tableau bien structuré et constant. Certains signes peuvent marquer.

Assez fréquent se montre le signe de Romberg, plus ou moins net. La marche peut être oscillante, à grands pas, avec déviation latérale, donc de type asynergique. D'autre part, il y a ordinairement mauvaise coordination des mouvements fins des mains et des doigts avec hypermétrie. Cette perturbation de la coordination se révèle dans l'écriture qui prend un aspect disharmonique, montré dès 1947 par W. A. Stoll. Il en est de même du dessin étudié par Matefi, puis par Tonini et Montanari. Le trait devient impétueux, « véhément », avec un agrandissement général des détails et de l'ensemble. D'ailleurs, dans cette modification du dessin, interviennent fortement les troubles thyroïdiens. La parole elle-même peut être altérée : un certain degré d'explosivité peut s'associer à des barrages, des arrêts, surtout pour les mots difficiles. Il est rare, cependant, que la parole soit

inintelligible. Par contre, on observe souvent de l'écholalie et de la condensation des phonèmes.

Des symptômes également courants sont : le tremblement à mains tendues, les fibrillations des paupières, les clonies généralement fugaces des muscles de la mimique, des oscillations de la tête. On a parfois voulu interpréter comme un léger trismus la sensation de contraction maxillaire. C'est très discutable.

Dans l'ensemble, à part les troubles pupillaires et les signes sensoriels, les nerfs crâniens ne sont pas touchés. On a signalé cependant d'épisodiques atteintes des structures vestibulaires avec nystagmus.

Les phénomènes de nature paralytique manquent complètement. Quant aux réflexes profonds, ils sont accentués, et de façon asymétrique. Les réflexes tendineux sont parfois vifs.

L'existence possible de perturbations extrapyramidales a été très discutée. L'examen peut révéler des attitudes ou des mouvements faisant penser à une participation extrapyramidale : mouvements choréo-athétosiques, habituellement fugaces, signes évoquant les spasmes de torsion ou les syndromes de décérébration. Mais, habituellement, de tels phénomènes surviennent en même temps que des troubles psychopathologiques accentués qui en rendent plus difficiles l'isolement et l'interprétation. Il est reconnu, cependant, que le L.S.D., à des doses élevées, peut donner des tableaux catatoniques, et accentuer les réflexes de posture. Des manifestations cataleptiques ont été retrouvées également (Cargnello et Lukinovich).

Les perturbations des diverses esthésies sont souvent malaisées à apprécier. Nous avons vu les dysesthésies et paresthésies très variées signalées par les sujets. Dans le domaine de la sensibilité objective, les recherches esthésiologiques ont pu montrer certains troubles plus ou moins accentués. Arnold et Hoff estiment que les sensibilités profondes et le sens de position sont atteints dans, au moins, 90 % des cas, tandis que les autres sensibilités ne seraient pas touchées ou seulement très peu. Là encore, la prudence s'impose pour toute interprétation de signes sensitifs à cause des conditions mêmes de l'expérience lysergique.

Les témoignages d'une participation du système neuro-végétatif sont nombreux, par exemple certaines « sensations » initiales ou tardives (sensation de malaise, de chaud ou de froid, nausées, constriction). D'autre part, divers symptômes de type autonome peuvent apparaître, surtout en cas de prédisposition antérieure (W. A. Stoll). Au premier plan doit être mise la mydriase, reconnue par presque tous les auteurs comme le trouble neuro-végé-

latif le plus constant de l'intoxication lysergique. Elle est parfois discrète, mais beaucoup plus souvent importante, souvent accompagnée d'anisocorie, ainsi que d'une diminution plus ou moins nette du réflexe photomoteur et de la syncinésie de convergence. La mydriase apparaît dès les premières minutes et peut se prolonger plusieurs heures, sinon pendant toute l'épreuve. Rinkel et ses collaborateurs estiment que les pupilles s'élargissent, en moyenne, de 3 à 5,25 mm., le maximum étant atteint 2 heures 45 après le début.

Beaucoup plus rare est le larmolement vrai qui ne s'associe qu'exceptionnellement à la fréquente sensation erronée de pleurer.

Il est très probable que les dysacousies et les hyperacousies fréquemment signalées correspondent à des troubles neuro-végétatifs, peut-être vasomoteurs. Certains points sont encore mal précisés à ce sujet.

On a noté parfois de l'hyperpersialorrhée ou de la diminution de la salivation. Très fréquentes sont les variations de coloration du visage : rougeur, injection conjonctivale, plus rarement pâleur.

Pendant l'épreuve, une élévation de la tension artérielle est habituelle (10 à 15 mm. de mercure). Le pouls est ordinairement accéléré dès le début de l'expérience, assez faible. Vers la fin, une bradycardie modérée est fréquente. La respiration est d'ordinaire un peu rapide, sauf à la dernière phase où elle est plutôt ralentie. On a souvent signalé des variations thermiques minimes, surtout dans le sens de l'élévation. Ces troubles sont peut-être d'origine affective.

Si les nausées sont relativement fréquentes, les vomissements sont exceptionnels. Il en est de même de la pollakiurie et du caractère impérieux des mictions.

On sait quelle interprétation les pharmacologues ont donné des troubles neuro-végétatifs en les considérant comme de type sympathicotonique.

L'existence de troubles primaires de la sphère instinctive est très discutée. Le besoin de boire se rattache sans doute aux sensations dysesthésiques buccales et ne semble pas primitif. L'appétit est ordinairement perturbé, surtout à la phase terminale et davantage encore à la période post-lysergique, avec dégoût pour la nourriture, ce qui est habituel à toutes les intoxications.

Au cours de l'expérience, et spécialement pendant les stades initiaux, les sujets éprouvent souvent une sensation de somno-

lence. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un véritable besoin de dormir.

Aucun phénomène d'ordre sexuel n'est habituellement signalé. Mais, Anderson et Lévine signalent une augmentation de la libido.

3) *Etat de conscience.*

Deux éléments sont très importants et donnent une grande valeur aux expériences lysergiques :

a) Tout d'abord, les sujets traités tendent à faire part à l'observateur des phénomènes qu'ils éprouvent. Cette tendance ne diminue pas pendant toute l'épreuve, ou seulement pour de brefs instants. Elle prend même un caractère compulsif, irrésistible, poussant à la communication et entraînant une gêne si celle-ci ne peut se faire aussitôt et complètement. De nombreux auteurs, d'ailleurs, depuis Bush et Johnson, Frederking, Sandison, par exemple, ont mis à profit cette tendance à la communication, à la confession même de souvenirs, d'événements infantiles plus ou moins chargés d'affectivité, refoulés, traumatisants. Ainsi donc, cette propriété de la diéthylamide permet de l'utiliser comme un procédé de catharsis.

b) L'autre élément essentiel est une forte tendance, parfois exacerbée, à l'auto-analyse, à la discrimination minutieuse de tout ce qui survient dans la conscience du lysergisé. Ce besoin d'introspection profonde s'impose pendant toute la durée de l'expérience, y compris l'acmé riche de phénomènes psychosensoriels et la plus paisible phase post-lysergique.

En ce qui concerne les modifications de l'état de conscience, on peut distinguer successivement la vigilance, le champ de conscience, la conscience du moi.

a) *Etat de vigilance.* — Normalement, pendant toute la durée de l'expérience, la vigilance est conservée, dans l'ensemble. Face aux événements qui se succèdent, les sujets demeurent attentifs à les reconnaître, à les identifier, à les discriminer et à les décrire. Parfois, cependant, les très nombreux phénomènes psychopathologiques auxquels ils sont soumis, hors du contrôle de leur volonté, peuvent être ressentis comme des obstacles à leur désir de rester complètement éveillés. Dès le début de l'épreuve, cette menace peut être vécue comme une sensation d'être envahi par le toxique (Katergefüh! de Conrad) et d'être absolument submergé. Plus tard, les lysergisés savent toujours reconnaître que

la drogue est la cause de tout ce qu'ils éprouvent. En présence de cette menace de submersion par le toxique, la vigilance se raidit de plus en plus, l'attention se tend davantage, ce qui traduirait pour H. A. Abramson un renforcement du moi.

Néanmoins, il faut bien savoir que, pendant l'expérience, surtout si celle-ci se prolonge, peut se voir un état intermédiaire entre la conscience et l'inconscience, correspondant à la *Benommenheit* des auteurs allemands. Dans ce cas, il y a fléchissement de l'attention pour la réalité environnante, ralentissement du cours des idées, même arrêt de la pensée, troubles de l'orientation. Parfois, ces états de *Benommenheit* sont cycliques, survenant par ondes, plus ou moins éloignées. Dès sa première série de 18 sujets normaux, W. A. Stoll avait retrouvé la *Benommenheit* : une fois nettement, neuf fois légèrement, trois fois à peine perceptible.

Il peut arriver que la sensation irrésistible de se laisser aller à l'inconscience déterminée par le toxique ranime en même temps une peur intense de céder à cette chute dans l'inconscient. Les lysergisés font part aussitôt de ce pénible phénomène.

Si la vigilance plus ou moins lucide est dans l'ensemble maintenue, le champ de la conscience n'apparaît pas toujours limpide et clair au sujet. Les phénomènes les plus élémentaires (tels les paresthésies), les troubles psychosensoriels les plus complexes allant jusqu'à la dépersonnalisation peuvent se montrer aux lysergisés comme voilés, ombrés, flous, éphémères, inconstants. A d'autres moments, ces phénomènes sont perçus avec un sentiment d'illumination et de clarification, pas forcément lié à la limpidité des contenus.

Certains auteurs ont voulu comparer la conscience lysergique à la conscience onirique. Le lysergisé serait un rêveur éveillé. D'autres ont plutôt fait des rapprochements avec les états hypnagogiques.

Malgré toutes les restrictions qui viennent d'être indiquées, il n'en reste pas moins que, dans l'ensemble, le lysergisé demeure vigilant, apte à analyser et à communiquer les événements plus ou moins précis auxquels il assiste.

b) *Champ de conscience.* — Deux modifications sont possibles : élargissement ou rétrécissement. Ce dernier peut être déterminé par la fascination exercée par un seul thème, tout le reste demeurant sans intérêt pour le sujet. Une autre forme de rétrécissement du champ de conscience correspond à la stagnation de contenus complexuels, absorbant entièrement le sujet, par leur charge émotionnelle.

L'élargissement du champ de conscience avec richesse des contenus dans l'unité de temps est généralement en rapport avec une teinte euphorique et expansive de l'humeur. Le tempo est alors rapide. C'est d'habitude le contraire en cas de rétrécissement du champ de conscience.

Il faut savoir cependant que les manifestations extérieures d'allure euphorique ne correspondent pas toujours à un état semblable de l'humeur. Ainsi, les éclats de rire peuvent être éprouvés comme une contrainte pénible et entraîner un rétrécissement du champ de conscience.

c) *Conscience du moi.* — Certains auteurs, comme Becker, Arnold et Hoff, estiment essentiels les troubles de la conscience du moi dans l'intoxication lysergique. Cette forme de conscience a pu être envisagée sous différents aspects :

comme présence : conscience d'être en relation active avec le monde ;

comme indépendance : conscience du moi de posséder un monde intérieur propre, nettement séparé du monde extérieur ;

comme identité : conscience du moi de rester fondamentalement le même, malgré le flux des idées, des affects et des phénomènes psychiques qui se succèdent ;

comme appropriation : conscience de la capacité de faire siens les événements psychiques ;

comme intégration : conscience de la capacité d'intégrer, d'incorporer les phénomènes éprouvés dans son unité « égoïque ».

1) *Présence.* — Pendant une grande partie de l'expérience, le sujet « est », mais sans réussir à modifier le monde qui l'entoure. Il s'agit donc d'une présence qui ne peut devenir vraiment active, malgré des efforts incessants.

Le L.S.D. introduit le sujet dans un monde étrange, souvent magnifique, attirant, parfois pénible, troublant, doué de qualités imprévues, inhabituelles. Le lysergisé est devenu un spectateur passif, simplement présent, mais dépourvu de toute action personnelle.

L'incapacité de dominer, de diriger le flux psychique, est éprouvée alors comme très pénible, même si les phénomènes vécus sont en eux-mêmes agréables. Des impressions de légèreté, de libération de la pesanteur, de lévitation peuvent se montrer désagréables, comme témoignant de la perte du pouvoir de décision personnelle.

C'est pourquoi le sujet fait de vaines tentatives pour affirmer son autonomie. Divers moyens sont employés. Un des plus cou-

rants est la parole. Le lysergisé qui parle se sent plus maître de lui, moins dominé par son expérience toxique. Cependant, il échoue ordinairement, se trouvant plongé dans un monde inconnu, en continuelle transformation, et lui-même étant affectivement changé. Tout ce qu'il peut faire est d'essayer de ne pas se laisser submerger, de rester éveillé et vigilant.

2) *Indépendance*. — Chez les lysergisés, la conscience d'indépendance est tantôt nettement conservée, tantôt compromise. Dans le premier cas, les sujets ne se sentent pas dominés, par tel ou tel assistant, ne se trouvent pas sous l'influence de forces extérieures. Ce serait la règle pour certains auteurs, comme Arnold et Hoff. Dans le second cas, au contraire, apparaissent des idées d'influence, d'action extérieure, de référence. On en arrive à des tableaux d'allure paranoïde. Il y a alors passage au délire. On peut expliquer parfois ces différences de réactions par l'importance des doses ; ou, plus souvent, par la structure psychologique antérieure du sujet, par des tendances psychotiques latentes.

3) *Identité*. — La conscience du moi comme conscience de l'identité personnelle est ordinairement troublée. Le sujet se sent changé, différent. On passe ainsi aux syndromes de dépersonnalisation, qui seront évoqués plus loin.

4) *Appropriation*. — La conscience comprise dans ce sens est également perturbée, du fait des expériences d'irréalité, d'étrangeté, de détachement du réel.

5) *Intégration*. — Cette forme de conscience est altérée à cause des phénomènes de dissociation ou de désintégration.

4) *Troubles thymiques*.

Ils sont très importants. Dès 1947, W. A. Stoll insistait sur leur constance. Les auteurs ont généralement souligné la fréquence des états d'euphorie. Mais d'autres troubles sont possibles : excitation, anxiété, dépression anxieuse, inhibition dépressive, apathie, indifférence. Ce qui est surtout essentiel, c'est l'existence de variations de l'état de l'humeur au cours de l'expérience lysergique, le sujet pouvant passer (souvent brusquement) d'un tableau clinique à l'autre. Le mémoire de W. A. Stoll montrait déjà des graphiques très démonstratifs.

Cependant, il faut reconnaître la grande place tenue par l'euphorie lysergique, euphorie particulière, difficilement identifiable avec celle d'autres formes mentales. Le sujet se dit spectateur

de faits agréables, plaisants, divertissants, comiques. Sa mimique et son comportement traduisent sa satisfaction.

Cependant, parfois, comme l'ont souligné certains auteurs (par exemple : H. Gastaut et ses collaborateurs, D. Cargnello et N. Lukinovich), il peut y avoir discordance entre l'état de l'humeur et la mimique affective.

On observe quelquefois une discordance entre contenu et état thymique (contenu triste et humeur gaie), ou une manifestation thymique ne correspondant pas au contenu (le sujet dit avoir envie de pleurer et éclate de rire).

Dans quelques cas, le sujet lui-même éprouve et signale cette discordance.

Le rire explosif. — Très souvent, le rire du lysergisé prend les caractères du rire imposé, coacté. On a même pu parler de rire spasmodique. Fréquemment sont observées des salves de rire. Au contraire, le rire sardonique, décrit par Becker, est beaucoup plus rare.

Dans l'expérience lysergique, le rire est un signe absolument caractéristique, mais pas toujours en rapport avec un état affectif correspondant. Il peut arriver que des éclats de rire, bruyants, incessants, surviennent sur un fond d'anxiété pénible.

Le coloris des perceptions et des images. — On a pu retrouver assez souvent une corrélation entre l'état thymique et la coloration plus ou moins vive des perceptions et des phénomènes psychosensoriels.

Ainsi, dans les phases d'apathie, d'indifférence ou d'anxiété compulsive, les couleurs feraient défaut. Dans les périodes dépressives et surtout avec anxiété, la coloration serait rare et pauvre (plutôt couleurs à tonalité basse comme le violet, le vert bouteille).

Au contraire, les épisodes vraiment euphoriques s'accompagneraient de riches contenus chromatiques avec prédominance de teintes vives et claires (rouge, jaune, vert éclatant).

Il est habituellement possible de distinguer l'état euphorique des lysergisés de l'euphorie maniaque typique. De nombreux auteurs n'ont d'ailleurs pas accepté de rapprocher cliniquement les deux syndromes. On sait que R. Fischer, F. Georgi et R. Weber ont plutôt évoqué l'euphorie hébéphrénique. Ils admettent que le L.S.D. détermine des états pseudo-hébéphréniques, contrairement à la mescaline qui provoquerait des troubles catatoniformes.

A côté de l'euphorie proprement dite, on peut observer égale-

ment des états de félicité, d'illumination, de béatitude, de Nirvana, exprimant tous une dilatation thymique positive.

Labilité de l'humeur. — Une caractéristique essentielle de l'expérience lysergique est que la tonalité de l'humeur est très labile, avec des oscillations souvent brusques, des passages inopinés de l'excitation joyeuse à l'apathie et à la prostration. En raison de la dissociation possible, déjà signalée, entre état d'âme et manifestations thymiques, il est parfois difficile d'apprécier exactement la situation affective réelle. En tout cas, les « virages » rapides, instantanés d'un pôle à l'autre, sont courants.

5) *Phénomènes psychosensoriels.*

Au premier plan doivent être placés ceux de la sphère visuelle, mais d'autres territoires peuvent être touchés.

A) Phénomènes psychosensoriels visuels

Ils revêtent une extrême importance et l'on a pu dire que l'intoxication lysergique détermine surtout un tableau clinique dominé par des phénomènes visuels. La diversité de ces phénomènes est extrême, par l'intensité et par la qualité. De nombreuses classifications en ont été proposées. Une des plus commodes est celle de Wolfgang de Boor, valable d'ailleurs pour les différents toxiques. Cet auteur distingue :

des troubles visuels semblant conditionnés par une action prévalente du L.S.D. sur les parties périphériques du système visuel ;

des phénomènes psychosensoriels visuels paraissant conditionnés par une action du L.S.D. sur des régions plus centrales ;

des expériences psychopathologiques hallucinosiques, sans doute à rattacher à une transformation globale du psychisme produite par la drogue.

Nous avons vu que le produit détermine une mydriase plus ou moins marquée, avec troubles du réflexe photomoteur et de la syncinésie de convergence. Sans doute, cette action sur les mécanismes régulateurs pupillaires, associée à divers troubles psychiques, surtout thymiques, peut-elle contribuer à l'apparition de certains phénomènes psychosensoriels. Des études faites chez des aveugles ou des sujets ayant subi une énucléation oculaire sont en faveur de l'influence des segments périphériques de l'appareil visuel.

Quelques conditions générales sont susceptibles de faciliter la

production des phénomènes psychosensoriels : tranquillité de l'ambiance, éclairage direct, attitude de relâchement et de passivité du sujet, patience de l'examineur.

Presque toujours, il s'agit d'images hallucinatoires dans lesquelles le facteur chromatique est très important. Les couleurs sont ordinairement belles, kaléidoscopiques, vives, évoquant des diapositifs colorés. Les images se déplacent, oscillent, fluctuent, tourbillonnent. Très nombreuses, elles peuvent se succéder en se détachant nettement, ou se fondre l'une dans l'autre. Leur durée réelle est généralement brève. Dans le temps vécu, elles sont éprouvées généralement comme éphémères. Parfois, cependant, elles peuvent se prolonger plusieurs heures, même pendant toute l'expérience.

De nombreuses variétés de phénomènes psychosensoriels visuels sont possibles, allant des plus élémentaires aux plus complexes.

Dysopsies et métamorphopsies. — Les premières correspondent à des perceptions visuelles inadéquates à la réalité objective. Les secondes sont des perceptions dans lesquelles c'est surtout la forme qui est distordue. Les secondes sont donc des sous-variétés des premières. Habituellement, les dysopsies et métamorphopsies se voient surtout après la première phase, précédant ou accompagnant des phénomènes plus purement psychosensoriels.

1) *Forme (métamorphopsie au sens strict).*

Macropsie ou mégalopsie : Les objets sont perçus plus grands que nature. Ce trouble est très fréquent. Ordinairement, il accompagne un état expansif ou euphorique.

Micropsie : Les objets sont perçus comme plus petits. Ce signe est plus rare. Une confusion est possible avec la téléopsie.

Dysmégalopsie : Objets augmentés de taille et déformés.

Prosopométamorphopsie : Visage humain perçu comme distordu, grotesque, stylisé. Les examineurs, les assistants paraissent avoir un visage déformé, allongé, dissymétrique, caricatural, subissant toutes les transformations possibles. On a pu évoquer à ce sujet les tableaux du Gréco ou de Picasso.

Dysopsie pour les composantes verticales ou horizontales : La pièce semble déformée, les murs étant obliques ou bombés.

Dysopsie pour les contours : Ceux-ci sont perçus comme flous, imprécis, bordés de franges, entourés d'un halo.

Schématisation ou élémentarisation : Objets semblant de forme simplifiée, schématisée, évoquant les dessins d'enfant.

2) *Relief*.

Celui-ci est souvent augmenté : les objets paraissant se détacher nettement ; parfois s'associe la prévalence d'un objet sur les autres.

3) *Distance*.

Assez fréquemment, on peut observer la téléopsie, les objets semblant plus éloignés, les murs, les assistants sont vus comme très lointains. Ce phénomène ne doit pas être confondu avec la micropsie.

Beaucoup plus rare est la péléopsie, avec perception des objets comme tout proches des yeux.

4) *Disposition*.

Souvent, le lysergisé perçoit mal les positions respectives des divers objets.

5) *Métachromatopsie*.

Il y a dans de nombreux cas une surévaluation chromatique : les couleurs semblent plus vives, plus riches, d'une intensité exceptionnelle. Parfois se voit un changement de couleurs réelles avec ordinairement monochromodysopsie : tout apparaît vert, rouge ou violet, par exemple.

6) *Dysopsie kinesthésique*.

Des objets immobiles sont vus en mouvement et en même temps déformés, ondulants, transparents, etc... La vitesse des déplacements peut être incorrectement perçue.

Tous ces troubles relativement élémentaires sont souvent difficiles à discriminer, à cause de leur succession rapide, de leur labilité, de leur faible durée, du passage continu de l'un à l'autre.

Paréidolies. — Illusions déclenchées par des stimulations perceptives inadéquates, non conditionnées par des états affectifs ou une orientation catathymique ou un fléchissement de l'attention, elles sont très fréquentes, surtout au début de l'expérience. Elles ont souvent un caractère ornemental pouvant susciter des sentiments esthétiques.

Hallucinoses. — Elles sont extrêmement nombreuses, variées, allant des plus simples aux plus complexes, figurées, scéniques,

habituellement colorées, surtout dans les phases d'expansion et d'euphorie. Mais la couleur n'est pas toujours adéquate. Ordinairement, ces hallucinoses se succèdent par bouffées, par ondes, par pulsions. Parfois, elles présentent un lien plus ou moins logique, mais parfois se montrent absolument indépendantes les unes des autres. Leur mouvement est habituel, dans toutes ses modalités de vitesse, de forme, de direction. Certaines sont centrifuges, d'autres centripètes. Elles peuvent n'affecter qu'une partie du champ visuel. On peut distinguer :

hallucinoses élémentaires, succédant aux sensations visuelles de la première phase, ressemblant beaucoup aux paréidolies. L'élément chromatique est très important, prédominant sur la forme. Les couleurs sont mieux vues les yeux fermés. Elles changent rapidement ;

hallucinoses figurées : animaux, personnages, objets les plus divers, cartes géographiques. Parfois sont réalisées de véritables scènes hallucinosiques, pouvant reproduire des souvenirs d'enfance ecmmnésiquement revécus.

B) *Phénomènes psychosensoriels d'autres territoires*

A côté des phénomènes visuels prédominants, peuvent se voir des troubles psychosensoriels touchant surtout l'ouïe et le goût. Le toucher peut être intéressé, mais il est malaisé de différencier phénomènes hypoesthésico-paresthésico-dysesthésiques ou dyschématisques et hallucinoses haptiques vraies. Il faut signaler que le L.S.D. ne perturbe normalement pas le sens olfactif, à part de très rares exceptions.

1) *Phénomènes psychosensoriels auditifs.*

A part les acouphènes possibles dès le début, on peut noter de l'hyperacousie et de l'hyperesthésie auditive. Les bruits, les sons sont perçus avec une intensité particulière, même douloureuse. Parfois, les sons prennent une qualité spéciale, à signification plus ou moins évidente. Beaucoup plus rare est l'hypoacousie.

Il semble établi que les hallucinations auditives sont exceptionnelles, fait assez caractéristique de l'expérience lysergique. Il peut cependant être difficile de distinguer illusions, interprétations ou hallucinations. Dans certains cas, des acouphènes peuvent donner lieu à des interprétations délirantes.

2) *Phénomènes psychosensoriels gustatifs.*

Des troubles d'hypogueusie ou de dysgueusie sont possibles, plus rarement d'hypergueusie. Les boissons, les aliments, la ciga-

rette semblent sans saveur. Les hallucinations gustatives vraies sont exceptionnelles.

3) *Phénomènes synesthésiques à caractère plurisensoriel.*

Ils sont très fréquents. Des stimulations spécifiques d'un territoire donné (surtout acoustique) entraînent, non seulement, de vives perceptions correspondantes, mais aussi se répercutent sur d'autres fonctions sensorielles.

4) *Troubles dyschématiques et du vécu corporel.*

Leur place est importante dans l'expérience lysergique. Une des premières descriptions en a été donnée par Arnold et Hoff, qui distinguent : des phénomènes se rapportant au corps vu comme un objet parmi les autres, occupant un certain espace et bien séparé des autres ; des phénomènes se rapportant au corps comme conscience du corps, c'est-à-dire unité de toutes les informations extéro- et intéroceptives. Les phénomènes de la seconde catégorie conduiraient à la dépersonnalisation somato-psychique. Les deux auteurs proposent d'établir un « bonhomme » lysergique, ressemblant beaucoup à celui de Penfield, pour schématiser les troubles dyschématiques. Ceux-ci sont d'ailleurs très variés. Ils peuvent concerner les dimensions générales du corps ou d'une partie, donner la sensation de déplacement, d'écrasement, de disparition d'un segment du corps, de dissociation, de mauvaise orientation avec renversement de telle ou telle partie. Tout est possible.

Phénomènes de lévitation. — Ils constituent un signe fréquent, souvent d'une grande intensité. Il est possible d'attribuer un rôle important dans leur apparition à l'action du L.S.D. sur les dispositifs corticaux préposés à la perception des stimulations extéro- et proprioceptives. Mais d'autres mécanismes doivent intervenir.

Phénomènes de précipitation ou de chute. — Ils peuvent s'associer à ceux de lévitation, alterner avec eux ou se montrer indépendants.

5) *Les phénomènes de dépersonnalisation.*

Ils sont très fréquents. L'expérience lysergique réalise plusieurs conditions fondamentales facilitant la dépersonnalisation, dont l'activation des tendances auto-analytiques allant jusqu'à de vraies crises d'introspection (Follin), chez des sujets conser-

vant, par ailleurs, toute leur lucidité. Or, la tendance à l'auto-analyse prépare aux états de dépersonnalisation.

Chez les lysergisés, plusieurs variétés de dépersonnalisation sont possibles :

a) *Dépersonnalisation somatopsychique*. --- Elle peut être séparée des phénomènes dysschématiques, bien que les formes de passage soient fréquentes. En principe, dans les phénomènes dysschématiques, il s'agit de troubles psychopathologiques intéressant le corps comme appartenant au moi. Au contraire, dans la dépersonnalisation somatopsychique, il y a atteinte de l'être même du moi dans un de ses aspects constitutifs fondamentaux : l'aspect corporel. Donc, dans les dysschématies, c'est le corps comme « mon » corps qui est touché ; dans la dépersonnalisation somatopsychique, c'est le « moi-même dans l'aspect corporel » ; le moi est alors privé du corps comme moyen d'expression et d'action de sa présence au monde.

Parmi les trois modalités de la classification de Wernicke, la dépersonnalisation somatopsychique demeure la plus voisine des dysschématies. Dans l'expérience lysergique, la différenciation peut être délicate.

b) *Dépersonnalisation autopsychique*. --- Certains la considèrent comme la dépersonnalisation au sens strict. C'est en effet la seule à attaquer le noyau égoïque, conservé dans les autres formes. Elle traduit une profonde atteinte de la personnalité. Dans l'expérience lysergique, elle est plus rare que la variété précédente.

c) *Dépersonnalisation allopsychique*. --- Cargnello et Lukinovich conseillent de la séparer des phénomènes dysoptiques-hallucinosiques. Dans cette dépersonnalisation, le monde n'est plus éprouvé comme « mon monde », mais comme étranger au moi, sans liens avec lui. En cas de forme accentuée, la totalité du monde est ressentie comme absolument étrangère au moi. Plusieurs modalités sont d'ailleurs possibles : monde vécu comme tremblant, ondulant, grand, éloigné, plastique, par exemple. Parfois même, l'élément sensoriel est affaibli et le phénomène se rapporte à des qualités supérieures du monde, qualités du climat, d'atmosphère. C'est ainsi que le monde est vécu comme intime, agréable, merveilleux, insignifiant, atone.

Habituellement, ces mondes demeurent plus ou moins étrangers au moi du lysergisé. Celui-ci peut cependant les intégrer de nouveau à lui-même, mais hors du réel, hors du champ, en les identifiant à son passé.

Au cours de l'expérience lysergique est possible le vécu d'encapsulement, le sujet se sentant plus ou moins arraché à la réalité, séparé d'elle par un écran. Une autre éventualité est le vécu d'immersion : le lysergisé a l'impression d'être sous l'eau.

La richesse, la multiplicité de ces phénomènes de dépersonnalisation ont donné l'occasion aux psychanalystes de nombreuses interprétations.

6) *Troubles du vécu temporel.*

Presque tous les auteurs ont signalé l'importance des troubles du temps vécu dans l'intoxication lysergique. La question du sentiment du temps chez les divers intoxiqués a été très étudiée au cours des dernières années. Les difficultés ont été bien mises en évidence.

Les lysergisés eux-même signalent spontanément qu'ils n'ont plus un sens normal du temps. Le plus souvent, il s'agit de troubles de l'expérience du temps, de la durée vécue. Habituellement, prédomine l'impression de l'allongement de la durée, ce qui pousse les sujets à parler de siècles, de milliers d'années.

Il peut y avoir à la fois sensation d'avoir passé un très long temps à l'expérience et conscience que tout n'a duré que quelques minutes.

Becker a montré que chez le lysergisé, la valeur normale du présent est compromise. De même, Anderson et Rawnsley ont décrit l'insularité temporelle : les sujets sont limités à l'instant et exclus du passé et de l'avenir. Ils assistent à des événements qui échappent à leur volonté. L'avenir leur est fermé. La succession incessante des phénomènes vécus, leurs variations, leur foisonnement peuvent donner au sujet l'impression d'un allongement du temps.

C'est beaucoup plus rarement que s'observe le vécu du raccourcissement du temps. Pour l'expliquer, on a pu invoquer des épisodes de *Benommenheit*.

Plus souvent se produit le phénomène de la durée hétérogène, les estimations variant d'un mouvement à l'autre de l'expérience.

Certains sujets éprouvent une impression de vieillissement. D'autres éventualités sont : l'accélération du temps, son bouleversement, son ralentissement.

7) *Troubles du flux idéique.*

Ils sont très fréquents, mais non spécifiques, rappelant ce qui se voit dans d'autres intoxications. Un des faits essentiels (comme l'ont montré Delay et ses collaborateurs) est la difficulté de

concentration, dont les sujets sont les premiers à se plaindre. Ce trouble peut aller jusqu'à l'impossibilité de savoir à quoi on pense. Souvent, le défilé vertigineux des idées empêche de les saisir, ce qui produit le sentiment pénible de l'incapacité de diriger sa pensée. Le mentisme est possible avec son caractère d'incoercibilité. Objectivement peut s'observer une incohérence verbale, bien particulière par l'absence de désorientation temporo-spatiale et la conservation de la vigilance.

Parfois, le mentisme idéatif est remplacé par un mentisme imaginatif ou un onirisme dégradé. Dans d'autres cas, domine une impression de paresse mentale. C'est alors que les sujets peuvent tenter, par l'activité motrice, de stimuler leur idéation. Parfois, le ralentissement du cours des idées peut aboutir aux phénomènes de barrage avec vide idéique transitoire. Il est beaucoup plus rare d'observer la facilitation idéative.

8) *Réminiscence et reviviscence des souvenirs complexuels infantiles.*

Grâce à l'expérience lysergique peuvent être évoqués et revécus, avec une intensité nouvelle, un retentissement affectif profond, certains souvenirs de l'enfance. Le phénomène prend souvent l'aspect de l'ecmnésie. Le sujet se sent transporté pendant quelques instants à une période plus ou moins ancienne de son passé.

Un symptôme intéressant, sur lequel ont insisté avec raison Cargnello et Lukinovich, est ce qu'ils nomment la stagnation complexuelle. Quand le L.S.D. fait évoquer un contenu complexuel, il peut se produire une stagnation sur le thème évoqué, pendant plus ou moins longtemps. Le flux des idées s'agglutine autour de ces réminiscences. Les deux auteurs en rapportent des exemples typiques.

C'est surtout à la phase terminale de l'expérience que reviennent les souvenirs de l'enfance ou de l'adolescence, avec souvent évocation nostalgique de l'image maternelle (*Müttersehnücht*). La diéthylamide facilite ainsi presque toujours la résurgence du monde de l'enfance.

Parmi les contenus, il est donc possible d'en distinguer deux types : ceux, très nombreux, qui n'ont qu'une faible relation avec la personnalité du sujet et peuvent être considérés comme neutres ; ceux qui sont étroitement liés au passé du lysergisé et peuvent être soumis à une interprétation psychologique. Hoch et ses collaborateurs opposent les contenus primaires, d'origine biologique et psychologiquement indifférents, et les contenus secondaires, par réaction de la personnalité.

Généralement, les premiers se succèdent rapidement, tandis que les seconds tendent à la « stagnation », autour des thèmes évoqués.

9) *Rapports entre le lysergisé et l'examineur.*

L'existence d'un transfert positif entre le sujet et l'examineur est un fait important, susceptible d'utiles applications psychothérapiques. Becker avait bien montré chez le lysergisé un grand besoin de contact et d'appui, une tendance à chercher refuge et aide auprès de l'examineur. Les auteurs d'inspiration psychanalytique pensent que, pendant l'intoxication par le L.S.D., se produirait une régression à un stade infantile, remontant même jusqu'au moment de la naissance. De toute façon, il est connu que la diéthylamide facilite beaucoup l'analyse, non seulement par l'établissement du transfert, mais aussi et surtout par sa tendance à stimuler la communication ou la « confession ». Une telle propriété a encouragé l'emploi du produit comme adjuvant de la psychothérapie de groupe.

Au milieu du déroulement plus ou moins impressionnant de son expérience lysergique, le sujet tente de s'appuyer sur l'examineur pour consolider son moi, pour fortifier sa position en transformant son Dasein en Mitdasein. Le lysergisé a besoin de la présence de l'examineur pour lutter contre la Benommenheit, contre la submersion dans l'irréel. Tout éloignement de l'observateur est péniblement ressenti comme un abandon. Cette nécessité d'une présence confiante peut amener une modification des relations verbales avec tutoiement de l'examineur.

Épisodes délirants. — Cependant, parfois, les rapports entre les protagonistes revêtent une autre allure. L'attachement affectueux, la confiance peuvent être remplacés par l'hostilité, la haine, l'agressivité, la méfiance. C'est alors que se pose la question des épisodes proprement délirants. Toutes les nuances sont possibles entre une impression vague de soupçon et les idées de persécution les plus intenses. C'est presque toujours l'examineur qui constitue le persécuteur principal, beaucoup plus que les autres assistants.

Une des formes les plus légères se présente comme un sentiment d'abandon. Le sujet pense que son examineur ne le protège plus, le laisse submerger sous l'action du L.S.D.

Dans d'autres cas, il s'agit d'une crainte d'être ridiculisé. Le lysergisé croit qu'on se moque de lui.

A un stade plus avancé, la présence de l'examineur est ressentie comme nettement hostile et pénible. Le sujet est alors

tout proche du délire. Il éprouve le sentiment de dépendance ou de domination par le médecin. La tendance à communiquer, à se confesser est vécue comme une contrainte désagréable.

Un peu plus loin, sur le chemin du délire, on arrive à la conviction délirante complète d'une hostilité persécutive, ou d'un syndrome d'influence et d'action extérieure. Une forme encore plus accentuée correspond aux explications délirantes à thèmes variés, où peuvent être évoqués, par le sujet, l'hypnotisme, la magie, la télépathie, la télévision, les radars.

Dans quelques cas, le syndrome délirant du lysergisé ressemble beaucoup à la schizophrénie. On connaît l'exemple classique de A. Hoffer, présentant les protocoles détaillés d'examen d'un schizophrène et d'un lysergisé à plusieurs psychiatres. Ceux-ci ne purent absolument pas faire le diagnostic.

En général, cependant, les signes psychiques de l'intoxication lysergique se rapprochent davantage de ceux des psychoses exogènes, dans leurs nombreuses variétés. Cette dernière éventualité serait plus courante. La première (réalisation d'un syndrome de type schizophrénique) est, certes, relativement fréquente, mais serait secondaire, se voyant surtout dans les phases avancées ou terminales de l'expérience lysergique.

Certes, il y a de nombreuses divergences d'opinion entre les écoles psychiatriques sur la place nosologique de la psychose expérimentale lysergique. Beaucoup d'auteurs, comme Stoll, Condrau, Blickenstorfer, la rapprochent des réactions exogènes aiguës du type Bonhoeffer. Ils font remarquer combien sont fréquentes les manifestations psychosensorielles visuelles, comme jamais cela ne se voit dans la schizophrénie, même à processus actif.

D'autres, au contraire, tels que Becker, Rinker, de Shon, Hyde et Solomon, Hoffer, Abramson, Buscaino, de Giacomo, sont en faveur de la nature schizophrénique du psychome lysergique. Les différentes recherches faites avec la diéthylamide leur semblent donner des arguments à l'appui de la théorie autotoxique de la schizophrénie.

Gastaut, Ferrer et Castells indiquent certains rapprochements entre la psychose maniaque-dépressive et les troubles psychiques du L.S.D.

Callieri et Rovetta pensent que, chez les sujets normaux, l'intoxication lysergique réalise une réaction exogène. Chez les schizophrènes, le L.S.D. déterminerait une intensification des signes antérieurs, sans productions processuelles nouvelles.

J. Delay montre la nécessité de distinguer dans les symptômes

lysergiques : un syndrome toxique direct et un syndrome d'hypertrophie de la personnalité antérieure. Ceci permet de tenir compte des deux éléments essentiels de l'expérience lysergique : le produit lui-même et le sujet à qui il est administré.

De toute façon, l'existence de divergences entre les auteurs ne peut que stimuler la recherche et permettre de nouveaux progrès en psychopathologie.

*Emploi des méthodes de psychologie expérimentale
chez le sujet normal lysergisé*

De très nombreux travaux ont été consacrés à différents points de psychologie expérimentale chez le sujet normal lysergisé. Les études ont porté sur les diverses fonctions psychiques.

1) *Intelligence générale.*

Utilisant l'échelle de Wechsler-Bellevue, Lévine et ses collaborateurs trouvent que, sous L.S.D., les résultats sont significativement inférieurs à ceux obtenus en dehors de l'intoxication. Il y a une baisse de 11 points du quotient total, le quotient verbal et celui de performance diminuant respectivement de 10,14 et 9,43 points. Les différences sont significatives. Dans l'ensemble, la minoration est proportionnelle au niveau intellectuel et à la dose.

H. Gastaut et ses collaborateurs ont obtenu, par le Cattell Culture Free Intelligence Test, une chute moyenne de 12,45 points.

Fait très important : les différences individuelles sont très fortes, avec parfois amélioration du quotient.

L'étude du scatter au Wechsler-Bellevue a donné de son côté des résultats intéressants. L'atteinte des sub-tests est inégale. Les plus sensibles sont : compréhension, arithmétique, similitudes, cubes, code ; les plus résistants : mémoire immédiate de chiffres, assemblages d'objets.

Dans les travaux sur la question, il est possible de retrouver le maintien de la mémoire immédiate de chiffres. Or, il est admis que ce sub-test est un indice très sensible d'anxiété. Donc, la baisse du niveau intellectuel ne vient pas d'une augmentation de l'anxiété, inhibant les performances.

De même, la conservation de l'assemblage d'objets permet d'éliminer le rôle d'une atteinte de la motricité dans la baisse des sub-tests à composante motrice, comme les cubes.

Le déficit principal touche les aptitudes à l'abstraction et à la

conceptualisation, le jugement, l'aptitude au code. Le sub-test d'information est assez stable.

Lévine et ses collaborateurs notent l'inversion du rapport : mémoire immédiate des chiffres, arithmétique, ce dernier test devenant inférieur au premier. Ceci se voit aussi dans l'hébéphrénie.

2) *Pensée conceptuelle.*

Dans l'intoxication lysergique, se voit une atteinte de la pensée conceptuelle semblant assez peu spécifique.

3) *Aptitudes.*

De nombreux travaux ont cherché à les explorer :

a) *Tests d'aptitudes spatiales.* — Le L.S.D. provoque une baisse aux tests mesurant ces aptitudes (facteur S) : test des mains de Thurstone, Minnesota Paper Form Board.

b) *Tests d'attention.* — Ils explorent en même temps diverses aptitudes telles que : concentration, vitesse mentale, continuité du travail mental.

Les tests de barrage ont été très utilisés, donnant des résultats contradictoires. Gastaut et ses collaborateurs pensent à une absence de modifications de l'exactitude, mais aussi à un ralentissement. Jarvik et ses collaborateurs admettent un net effet d'apprentissage, une baisse des performances à toutes les épreuves à la dose de 100 gammas.

L'effet d'apprentissage peut être supérieur à l'action du L.S.D.

Problèmes continus et « Serial sevens ». — Dérivés d'épreuves imaginées par Krapelin, ces tests nécessitent une concentration continue. Pour Jarvik et ses collaborateurs, le résultat baisse proportionnellement à la dose de L.S.D., malgré l'effet d'apprentissage. C'est surtout la vitesse qui est atteinte.

Sloane et Doust emploient le « Serial sevens », dans lequel le sujet doit compter à l'envers de 100 à 0 de 7 en 7. Ils notent un ralentissement significatif.

Ainsi, la vitesse apparaît l'élément sensible dans cette forme de test.

Les tests de dénomination rapide, explorant la vitesse mentale, montrent, sous l'action du L.S.D., une baisse des résultats.

c) *Tests de mémoire.* — Il faut en éliminer la mémoire immédiate des chiffres, liée à une aptitude spéciale. Les différentes batteries de mémoire montrent généralement une diminution

significative par le L.S.D. Cependant, le test de mémoire syllabique et celui des couples de mots sont peu touchés.

4) *Epreuves psychomotrices.*

Les plus fréquemment utilisées sont :

le tapping, montrant une baisse significative de la vitesse maximale ;

le poursuit rotor, aux résultats douteux ;

le trémomètre, donnant, pour Abramson et ses collaborateurs, une paradoxale amélioration quand on passe de 50 à 100 gammas ;

l'épreuve myokinétique de Mira y Lopez, perturbée par le L.S.D. ;

le test de Brengelmann, de reproduction de figures, troublé dans le même sens que chez les schizophrènes.

5) *Epreuves psychophysiologiques.*

a) *Temps de réaction.* — En général, il y a compensation entre l'allongement causé par le L.S.D. et l'effet d'apprentissage.

b) *Fusion du papillotement lumineux* aux résultats difficiles à interpréter.

c) *Oscillation perceptive.* — Sloane et Doust n'ont pas retrouvé de modifications significatives. Mais, il y aurait diminution des oscillations, fait qui s'observe également chez les déprimés.

d) *Estimation du temps.* — Récemment, Ph. Benda et Mlle Orsini, chez huit sujets normaux, ont utilisé une épreuve de reproduction d'une durée pleine de 30 secondes, une épreuve de production d'une durée de 10 secondes et un test comportant le choix subjectif d'une durée jugée ni longue, ni courte (intervalle temporel d'indifférence). Sous L.S.D., il y a raccourcissement dans les épreuves de reproduction et de production, allongement et accroissement de la variabilité dans l'épreuve de l'intervalle temporel d'indifférence. Les auteurs évoquent l'hypothèse d'une augmentation de l'inertie et d'une baisse d'attention par le L.S.D.

Dans une autre recherche, les deux auteurs employèrent des épreuves de rythme, une de temps de réaction, une de mémoire immédiate sous L.S.D. Il y a allongement au choix préférentiel d'une cadence, ainsi que du temps de réaction. La mémoire immédiate est troublée.

e) *Etrangeté temporo-spatiale.* — Les deux mêmes auteurs viennent de décrire le phénomène d'étrangeté temporo-spatiale sous L.S.D., avec parfois opposition entre temps du moi et temps du monde. Il s'agirait d'une régression de la conduite à un niveau plus élémentaire. Les conséquences en sont : des phénomènes de dédifférenciation figure-fond, une majoration des contrastes, des troubles de l'attention.

6) *Epreuves perceptivo-motrices.*

Le test de Lauretta Bender a été utilisé. Il y a déviation d'autant plus pathologique que la dose est plus forte. Pour 100 gammas, les résultats sont les mêmes que chez les psychotiques.

7) *Test de Rorschach.*

Le plus employé. Les auteurs ont cherché à déterminer les caractéristiques du protocole sous L.S.D. Les variations observées peuvent être indépendantes de la personnalité antérieure, se traduisant par des variations des moyennes, ou, au contraire, dépendre de la personnalité et donner un changement de la dispersion. Un autre but de la recherche a été de voir si l'allure des protocoles sous L.S.D. évoquait la schizophrénie ou d'autres tableaux cliniques : syndrome exogène aigu, syndromes organiques. Enfin, il fut procédé à des études psychodynamiques.

a) *Variations des indices.* — Le nombre des réponses ne montrerait pas de changement systématique.

Pour l'aperception, certains notent une baisse du G et du G %, ainsi qu'une augmentation des Dd et du Dd %. Pour d'autres, il y a hausse des G. Les Dbl et le Dbl % paraissent augmentés.

Les kinesthésies sont plus nombreuses. On sait qu'en pathologie, il est courant de voir leur baisse, surtout dans le syndrome organique. Font exception cependant : les états maniaques, les bouffées délirantes (correspondant aux schizophrénies aiguës des Anglo-Saxons), certains délires de structure paranoïaque, certains syndromes exogènes. L'augmentation des chromesthésies, parfois signalée, ne serait pas significative.

On a signalé une baisse des A et du A %, une élévation du H %.

b) *Rapports entre les protocoles du L.S.D. et ceux de différents syndromes psychiatriques.* — Les opinions exprimées sont divergentes. Certains, comme Rinkel, de Shon, Hyde et Solomon, Rinkel, Hyde, Solomon et Hoagland, considèrent les protocoles du L.S.D. de type schizophrénique.

D'autres, avec Lévine, Bereel et leurs collaborateurs, sont moins affirmatifs.

Stoll pense à un mélange de signes schizophréniques et organiques, comme dans les réactions exogènes aiguës.

Widlocher croit que les protocoles répondent à un syndrome schizophrénique aigu, constituant une variété de syndrome exogène aigu.

c) *Aspects dynamiques.* — Plusieurs auteurs ont étudié les protocoles du point de vue d'une psychologie dynamique. Bereel et ses collaborateurs, Lévine et ses collaborateurs montrent l'existence d'une rupture des systèmes défensifs, avec régression à des modes primitifs de défense, perte de contact avec la réalité et égocentrisme.

8) *Autres tests.*

Le M.M.P.I. et le T.A.T. ont été plus rarement utilisés avec des résultats inconstants. Cependant, Belleville a observé des modifications significatives du M.M.P.I.

En général, les tests montrent donc une chute d'efficiencia, d'une manière inégale. La mémoire est assez résistante, tandis que la pensée conceptuelle et les tests d'attention sont troublés.

ETUDE NEUROPHYSIOLOGIQUE DE L'INTOXICATION LYSERGIQUE

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche d'anomalies électroencéphalographiques par L.S.D., chez l'homme et chez l'animal.

1) *Electroencéphalogramme chez l'homme.*

Dans l'ensemble, il apparaît que le L.S.D., à des doses de 1 à 2 gammas/kg., produit : accélération du rythme alpha variant entre 1/2 et 2 cycles/seconde, diminution de l'amplitude (retrouvée par Anderson et Rawnsley, de Shon et ses collaborateurs, Roubicek et Srnec, Gastaut et collaborateurs, Mariategui, non observée par d'autres auteurs). L'action de l'hyperpnée et celle de la stimulation lumineuse intermittente sont variables.

Parfois, il n'y a aucune anomalie ou ralentissement du rythme (un cas de Mariategui, par exemple).

Beaucoup d'auteurs ne notent pas de modification significative (Forrer et Goldner, Liddell et Weil-Malherbe, Sanguineti, Zapparoli et Laricchia).

Parfois, l'accélération du rythme répond à l'apparition ou à

l'augmentation d'un rythme bêta central, susceptible de déborder la zone rolandique en donnant l'image du rythme en arceau. Le seuil convulsivant n'est pas modifié. Dans l'ensemble, l'électroencéphalogramme du L.S.D. n'est pas spécifique. Il se retrouve pour diverses substances vigilisantes.

2) *Electroencéphalogramme chez l'animal.*

Des tracés ont été recueillis sur des animaux d'espèces très diverses : lapin, chien, rat, chat surtout. De même, les conditions d'enregistrement et celles d'introduction du L.S.D. ont été très variées.

En général, les observateurs ont noté : accélération du rythme et diminution de l'amplitude. Fait essentiel : il est indispensable d'utiliser des doses élevées, de l'ordre de 10 à 100 gammas/kg. On a pu parfois interpréter ces effets comme des réactions d'éveil. Le fentanyl et la résérpine peuvent les empêcher.

Pour mieux connaître les mécanismes d'action du L.S.D., certains ont étudié la transmission synaptique. Les voies courtes ont été surtout explorées : voie transcallosale, voie optique.

La première a été envisagée par Marazzi et Hart. Le L.S.D. diminue fortement les potentiels évoqués et l'activité synaptique. Cette dernière action est commune à diverses substances, telles que : adrénaline, noradrénaline, mescaline, sérotonine, ce qui fait penser à l'intervention du noyau indol. On rejoint ainsi les conceptions biochimiques de certaines psychoses, avec troubles du métabolisme de l'adrénaline.

La voie optique a donné lieu à des résultats contradictoires selon les auteurs. Rovetta n'observe aucun effet patent. Purpura admet une double action du L.S.D. : l'une excitante des systèmes spécifiques afférents ; l'autre inhibitrice des systèmes non spécifiques et cortico-cortical. Il y aurait inhibition des synapses axo-dendritiques et facilitation des synapses axo-somatiques.

Pour Evarts, Landau, Freygang et Marshall, le L.S.D. arrête ou réduit la réponse post-synaptique dans le noyau géniculé latéral, réduit l'excitation du tractus optique à la stimulation rétinienne (pour des doses importantes) et n'influence pas la réponse corticale aux stimulations optiques.

Le L.S.D. aurait deux points précis d'action : la transmission synaptique, la cellule nerveuse elle-même. D'autres substances, de formule chimique souvent éloignée, peuvent avoir des effets voisins ou identiques.

Il faut tenir compte de la nécessité de doses élevées (bien différentes de celles de l'expérimentation humaine), ainsi que de la

possibilité d'effets circulatoires locaux non spécifiques. La prudence s'impose avant de tirer des conclusions de ces recherches.

Entre l'opinion de Gastaut (« syndrome d'hyperexcitabilité neuronale »), celles de Rinkel, de Shon, Hyde et Solomon, d'Anderson et Rawnsley, de Mariategui (accélération du rythme de base, diminution d'amplitude), celle de Forrer et Goldner, Liddell et Weil-Malherbe (pas de modifications de l'électroencéphalogramme), la discussion demeure ouverte.

LES ANTAGONISTES DU L.S.D.

D'assez nombreux produits sont capables de prévenir, de diminuer ou d'arrêter les effets de l'intoxication lysergique. Les raisons de leur étude sont, soit un rôle possible dans le métabolisme intermédiaire, soit leurs propriétés thérapeutiques en psychiatrie.

Une place importante, mais à part, doit être réservée à la sérotonine, antagoniste le plus puissant sur les organes *in vitro*, tandis que les autres produits sont plutôt des agents thérapeutiques. Il apparaît de plus en plus que la sérotonine, par son intervention sur le système nerveux, participe aux mécanismes d'action de la diéthylamide.

1) LES ANTAGONISTES THÉRAPEUTIQUES.

La découverte de leurs propriétés à l'égard du L.S.D. a été souvent le fait du hasard. Certains sont des corps semblant capables d'intervenir dans le métabolisme du système nerveux central, susceptibles éventuellement de quelques applications thérapeutiques en psychiatrie. D'autres antagonistes sont des médicaments utilisés dans le traitement de diverses psychoses.

A) *Antagonistes métaboliques*

Ils agissent essentiellement sur le métabolisme des glucides, substances nutritives de base du tissu nerveux central.

Le L.S.D. semble participer aux processus cataboliques dans le métabolisme des glucides, par blocage au stade des phosphorylations initiales, au moment de la transphosphorylation.

Le glucose lui-même n'est pas un antagoniste. Les modifications entraînées par le L.S.D. portent sur les systèmes enzymatiques, ce qui pousse à étudier les effets d'une surcharge en certains agents métaboliques ou enzymatiques sur l'évolution de l'expérience lysergique.

a) *Acide glutamique. Acide succinique.* — Ce sont des vecteurs métaboliques intervenant puissamment dans le cycle de Krebs. Une surcharge de l'organisme en l'un ou l'autre de ces acides produit une hausse du taux sérique de l'acide, plus élevée chez les lysergisés que chez les sujets-témoins (Arnold et Hofmann).

A des doses de 100 g. *per os*, ou de 20 g. intraveineux, l'acide glutamique peut interrompre pendant deux ou trois heures l'action du L.S.D. Il en est de même avec l'acide succinique, à la dose de 10 g. intraveineux. Dans les deux cas, il s'agit seulement d'une action suspensive temporaire, les signes de l'intoxication lysergique reprenant ensuite (Arnold).

On a supposé que les acides glutamique et succinique agissaient tant que leur concentration tissulaire était suffisante pour s'opposer au L.S.D. Ils seraient ainsi, non des antagonistes détoxifiants, mais des protecteurs métaboliques.

Il faut noter que des essais thérapeutiques dans les schizophrénies aiguës au moyen de ces acides n'ont donné aucun résultat notable.

b) *Acide nicotinique*. — On connaissait l'efficacité de la vitamine PP dans de nombreux troubles mentaux, et aussi la participation de cette vitamine à la composition du système enzymatique qui intervient dans le catabolisme glucidique, par les co-enzymes I et II.

L'injection intraveineuse de 200 mg. d'acide nicotinique, à des sujets sains, à l'acmé d'une expérience lysergique (donnée par 100 gammas), produit le plus souvent une atténuation rapide et importante des troubles (Agnew et Hoffer). De même, ces auteurs, en donnant à des sujets normaux, *per os*, 3 g. d'acide nicotinique, pendant trois jours, retardent et diminuent la crise lysergique. Les sentiments d'irréalité et de dépersonnalisation sont atténués.

B) Antagonistes « thérapeutiques »

a) *Barbituriques*. — Ce sont des préventifs et des curatifs de la crise lysergique. Busch et Johnson, par injection intraveineuse de 0 g. 20 à 0 g. 50 d'amytal sodique, à l'acmé de l'expérience, obtiennent une amélioration rapide : contact plus facile avec l'entourage, diminution des troubles visuels et spatiaux, raccourcissement de la crise. Celle-ci peut, cependant, reprendre après quelques heures si l'injection a été précoce.

A titre préventif, l'amytal sodique retarde et diminue la réaction.

b) *Amphétamines*. — D'emploi plus rare. La métamphétamine aurait une action analogue à celle des barbituriques. Elle renforcerait les effets de l'amytal sodique à la dose de 20 à 40 mg.

c) *Frenquel*. — Depuis 1954, Fabing avait montré son antagonisme pour le L.S.D. C'est un potentialisateur des barbituriques chez la souris, et surtout un sédatif antihallucinoire, dans les réactions schizophréniques aiguës et les bouffées délirantes.

Administré préventivement, à la dose de 5 à 10 mg. par jour, il n'empêche pas les effets végétatifs du L.S.D., mais supprime ses conséquences psychiques. A titre curatif, à l'acmé de la crise, 20 mg. intraveineux atténuent la réaction.

L'action préventive est proportionnelle à l'importance de la pré-

médication (5 à 30 mg.), la dose efficace étant variable suivant les cas, et pouvant aller jusqu'à 50 mg.

Chez le lapin, après L.S.D., l'introduction de 8 à 24 mg./kg. de Frenquel intraveineux ramène l'activité électrique normale du cerveau, avec disparition des ondes lentes et des rythmes rapides de bas voltage.

Certains auteurs n'ont pas retrouvé l'antagonisme Frenquel-L.S.D. Ainsi, pour Isbell, 20 mg. de Frenquel pendant sept jours n'empêchent pas la crise lysergique due à 60 gammas. Aucun effet n'est observé avec 40 à 60 mg. intraveineux de Frenquel, deux ou trois heures après 100 à 200 gammas de L.S.D.

Cependant, dans l'ensemble, l'antagonisme est admis. Il porte d'ailleurs uniquement sur les effets psychiques, et non sur les phénomènes végétatifs. Chez le lapin, la mydriase persiste. Donc, effets psychiques et végétatifs répondent à des mécanismes différents.

d) *Chlorpromazine*. — Les effets du L.S.D., au point de vue du comportement et de l'électrogénèse corticale, chez le chat, sont bloqués par la chlorpromazine.

Chez l'homme, la prise de chlorpromazine pendant plusieurs jours avant l'expérience lysergique, aux doses de 200 à 500 mg., atténue l'action du L.S.D. Excitation, hyperactivité, difficultés de contact, hyperémotivité, troubles cénesthésiques et neurovégétatifs, sont diminués. Mais les manifestations perceptives, les réminiscences ou reviviscences avec charge affective sont moins modifiées. La crise apparaît retardée et raccourcie. Parfois, l'action préventive du L.S.D. est plus forte chez les sujets qui tendent à faire de riches expériences lysergiques.

Utilisée par voie parentérale, la chlorpromazine possède une action curative. Une perfusion intraveineuse de 50 mg. produit la disparition des signes végétatifs en moins d'une minute, avec réduction de l'activité motrice et verbale dans la demi-heure. Il y a atténuation de l'anxiété, des sentiments d'irréalité et de dépersonnalisation, de même que des phénomènes psychosensoriels. D'autre part, le sujet tend à se montrer assez indifférent vis-à-vis des signes toxiques.

Les injections intramusculaires ont une action plus lente, mais nette, avec atténuation des symptômes.

Dans l'ensemble, la chlorpromazine constitue l'antagoniste thérapeutique le plus actif de l'expérience lysergique.

e) *Résérpine*. — Chez le chat, l'effet dépresseur de la résérpine (0,25 mg./kg.) est supprimé par le L.S.D. Chez la souris, la diéthylamide inhibe l'action potentialisatrice exercée par la résérpine sur l'effet hypnotique des barbituriques. Chez le chien, le L.S.D. bloque la sécrétion gastrique provoquée par la résérpine. Divers poissons traités par le L.S.D. et l'indol montrent des troubles durables du comportement, supprimés définitivement par la résérpine.

Chez l'homme, l'antagonisme résérpine-L.S.D. est voisin de ce qui

s'observe avec la chlorpromazine. Cependant, l'action de la réserpine est nettement moindre, inconstante, sans compter certains effets végétatifs propres à la réserpine : nausées, vomissements, douleurs abdominales.

C) Modalités d'action des traitements antagonistes

Pour les antagonistes métaboliques, la question est surtout de vérifier les résultats thérapeutiques, plus que de déterminer le mécanisme d'action. Les difficultés sont beaucoup plus grandes pour l'étude des antagonistes thérapeutiques proprement dits.

Ces divers médicaments n'agissent pas de la même façon. Amphétamines et barbituriques améliorent les troubles psychiques, mais non les manifestations neurovégétatives. Par contre, réserpine et chlorpromazine atténuent aussi ces dernières. Sans doute, les barbituriques interviennent-ils par sédation générale plutôt que par antagonisme, à la différence de la chlorpromazine et de la réserpine.

L'antagonisme vrai lui-même peut répondre à plusieurs possibilités : antagonisme chimique direct, antagonisme compétitif vis-à-vis d'un même récepteur tissulaire ou d'un même intermédiaire. L'absence d'antagonisme *in vitro* montre qu'il ne s'agit pas d'un antagonisme direct.

L'hypothèse d'un antagonisme compétitif semble plus solide. Le L.S.D. agit surtout comme un sympatho-mimétique central, tandis que chlorpromazine et réserpine sont des sympatholytiques. Donc, on pourrait penser à une action générale sur les formations diencephaliques.

D'autre part, le Frenquel, sans action sur les effets végétatifs, est un bon antagoniste du psychome lysergique.

Enfin, les études électroencéphalographiques font admettre que le L.S.D., la chlorpromazine, la réserpine et le Frenquel ont une zone d'action commune. On a considéré l'effet électrobiologique du L.S.D. comme une réaction d'alerte, stimulant le système activateur, avec abaissement du seuil de cette réaction. Cet effet peut être inhibé par le Frenquel et la chlorpromazine.

Des progrès importants ont été obtenus, dans l'étude du mode d'action de ces corps, par la connaissance de l'antagonisme L.S.D.-sérotonine.

2) L'ANTAGONISME ENTRE L.S.D. ET SÉROTONINE.

Découvert par Gaddum, il a été étudié par de nombreux auteurs, le L.S.D. s'étant montré le plus actif inhibiteur de la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, ou 5 H.T.). Cet antagonisme permet d'identifier la 5 H.T. dans les tissus, et surtout, dans l'étude du L.S.D., la 5 H.T. est un excellent moyen d'identification de la diéthylamide, et facilite les recherches sur son rôle et son mode d'action au niveau du système nerveux central.

L'analyse des rapports entre neuroleptiques, 5 H.T. et L.S.D., permet de mieux connaître la physiologie du L.S.D.

Sérotonine

Isolée par Rapport, Green et Page, en 1948, du sérum de bœuf, à titre de facteur vasoconstricteur des plaquettes, c'est un complexe équimoléculaire de créatinine, d'acide sulfurique et de 5-hydroxy-tryptamine. Erspamer, en 1952, identifie la sérotonine à l'entéramine, découverte par lui dans les cellules entérochromaffines ou argentaffines de la muqueuse gastro-intestinale. On assimile habituellement la sérotonine avec son principe actif, la 5-hydroxy-tryptamine.

C'est une base à noyau indol appartenant au groupe des 5-hydroxy-indolyl-alkylamines. Dans l'organisme, la plus forte quantité de 5 H.T. est produite dans les cellules entérochromaffines ou argentaffines de la muqueuse gastro-intestinale, des voies biliaires et du pancréas, où elle s'accumule (0,3 à 9 gammas de tissu frais). C'est une concentration importante, car la quantité totale dans l'organisme varie, chez les mammifères, entre 125 gammas/kg. et 370 gammas/kg.

On peut retrouver, chez certains animaux, la 5 H.T., à forte concentration, dans divers organes particuliers : cellules sécrétoires du venin cutané de certains amphibiens, cellules chromaffines des glandes salivaires postérieures des octopodes, appareil à venin de la guêpe, cellules chromaffines géantes du corpuscule hypobranchial des muricidés, différentes structures nerveuses ou certains muscles lisses de quelques invertébrés.

Chez les oiseaux et les mammifères, on observe la présence de 5 H.T., non seulement dans le système entéro-chromaffine, mais aussi dans le sang (presque uniquement sur les plaquettes), la rate, le système nerveux central (à doses plus faibles).

Dans l'ensemble, à part quelques exceptions chez les invertébrés, la sérotonine se retrouve dans trois types de tissu : système entéro-chromaffine gastro-intestinal, plaquettes et rate, système nerveux central. Les différentes réserves de 5 H.T. paraissent sans liaison avec les autres. Chez les vertébrés, 99 % de la masse totale de sérotonine se trouvent dans le tractus gastro-intestinal et le sang.

La 5 H.T. de la peau des amphibiens est destinée à la sécrétion externe. Celle des cellules chromaffines des glandes salivaires postérieures des octopodes répondrait à la sécrétion interne et à la sécrétion externe.

Au contraire, la sérotonine du système entérochromaffine gastro-intestinal serait une véritable hormone, passant dans la circulation, véhiculée par les plaquettes. Cette fixation de la sérotonine sur les thrombocytes la préserve de la dégradation enzymatique et de l'inactivation. Une partie serait libérée dans le plasma, au moment de l'utilisation, le reste suivant la destinée des plaquettes, avec libération splénique. Le cycle serait assez rapide, avec métabolisme de la 5 H.T. sanguine au bout d'une à trois heures.

L'anabolisme de la sérotonine a pour élément initial le tryptophane. Celui-ci est transformé en 5 H.T. par deux systèmes enzymatiques : tryptophane-oxydase (transformant le tryptophane en 5-hydroxy-tryptophane) et 5-hydroxy-tryptophane-décarboxylase (transformant le 5-hydroxy-tryptophane en 5 H.T.). Le premier système d'enzymes est contenu dans le foie et les reins des mammifères, les glandes cutanées du crapaud ; le second, surtout dans la muqueuse gastro-intestinale.

Le catabolisme de la 5 H.T. est essentiellement assuré par l'aminooxydase, qui donne de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique, par désamination oxydative.

Le 5 H.T. est peu toxique. Sa propriété essentielle est de déterminer une contraction de la musculature lisse (utérus, intestin, muscles bronchiques). Sont particulièrement sensibles l'utérus de rate et l'iléon de cobaye. Sur les vaisseaux, la vasoconstriction n'est pas constante. Les artérioles de l'oreille du lapin sont nettement intéressées. Sur l'animal entier, la réaction vasculaire et tensionnelle est variable. La 5 H.T. stimule le myocarde. L'action antidiurétique serait peut-être due à un mécanisme circulatoire. Sur le système nerveux il a été possible de retrouver des signes de l'intervention de la sérotonine en étudiant les réactions hypertensives après excitation sur pneumogastrique, ainsi que l'excitation du centre respiratoire. La 5 H.T. potentialise l'anesthésie barbiturique.

En injection intraveineuse, chez l'homme, la sérotonine détermine un syndrome de confusion mentale. Chez l'animal, l'injection intraventriculaire provoque des troubles du comportement d'allure cata-tonique, avec diminution de la motilité et tendance à la conservation des attitudes.

L'analyse des actions de la sérotonine fait penser qu'il existe, au niveau des tissus, des récepteurs spéciaux : tyramino-récepteurs, différents des récepteurs pour l'histamine, l'adrénaline et l'acétylcholine.

On admet généralement : un rôle régulateur de la sérotonine sur le tonus vasculaire et le contrôle de la tension artérielle ; un rôle dans la régulation des phénomènes hémodynamiques intrarénaux ; un rôle dans l'hémostase lié à l'afflux des plaquettes ; une intervention dans les réactions anaphylactiques ; un rôle dans le fonctionnement du système nerveux central.

Antagonisme 5 H.T.-L.S.D. sur les viscères

Une des meilleures méthodes d'étude est l'emploi de la corne utérine de rate pubère, traitée par hormonothérapie femelle. L'adjonction de sérotonine dans la solution à 30 % où est plongé l'organe isolé donne des contractions répétées.

Le L.S.D., ajouté au bain, inhibe ces contractions si un délai adéquat est ménagé entre l'administration de L.S.D. et celle de 5 H.T., et si les doses sont suffisantes.

On peut également explorer l'antagonisme sur l'iléon du cobaye, sur l'oreille isolée de lapin, sur les reins isolés de rats perfusés, sur les poumons isolés de chat ou de cobaye.

Il a été également noté que l'action du L.S.D. sur les mélanophores de certains poissons est inhibée par la sérotonine.

Antagonisme sur certains effets généraux sur l'animal entier

Chez le cobaye, une inhalation de 5 H.T. en solution à 1 % détermine des symptômes rappelant ceux de l'histamine, de l'acétylcholine et du choc anaphylactique : dyspnée, grattage du nez, éternuements, puis contractions abdominales et cyanose des oreilles et du nez. Une injection intramusculaire ou intrapéritonéale préalable de L.S.D. inhibe le syndrome de la 5 H.T.

Antagonisme L.S.D.-5 H.T. sur le système nerveux

Chez les invertébrés, le L.S.D. inhibe l'action chronotrope et inotrope positive que la sérotonine exerce sur le cœur de certains mollusques.

Chez les mammifères, les recherches ont été nombreuses.

Chez la souris, le L.S.D. inhibe la potentialisation des barbituriques par la sérotonine. L'injection intrapéritonéale de L.S.D. détermine de l'agitation immédiate, avec exploration fébrile de la cage, puis marche à reculons, rougeur des oreilles, pilo-érection, marche incoordonnée. L'injection intracérébrale de sérotonine n'a pas d'action inhibitrice, sauf en association avec la physostigmine ou la carbamylcholine.

Chez le rat, dressé à grimper à une corde, le L.S.D. produit, en dehors des symptômes habituels, un retard dans l'ascension à la corde et des troubles du comportement. La sérotonine, administrée une demi-heure avant, s'oppose à ces effets lysergiques.

Chez le chat, la sérotonine, introduite soixante à quatre-vingt-dix minutes après le L.S.D., inhibe l'action de celui-ci. L'administration simultanée des deux produits donne d'abord des effets lysergiques qui durent quarante-cinq minutes et sont suivis, au bout de quatre heures, de somnolence. Le L.S.D., administré quarante-cinq minutes après la 5 H.T., fait disparaître la somnolence initiale, qui reprend trois heures plus tard.

Chez le chien, la sérotonine intracisternale détermine un état cataleptique, supprimé par le L.S.D. dans la moitié des cas. Le L.S.D. prévient à la même action.

Antagonisme sérotonine-L.S.D. chez l'homme

Le L.S.D. exerce, comme chez l'animal, une inhibition à l'égard du pouvoir potentialisateur de la 5 H.T. sur les barbituriques.

Montanari et Tonini observent une atténuation du syndrome lysergique par la sérotonine administrée au bout de quatre-vingt-dix minutes à trois heures. Si les deux produits sont introduits en même temps, la crise lysergique est moins forte.

Nature de l'antagonisme 5 H.T.-L.S.D.

L'antagonisme est nettement vérifié par les expériences sur les organes isolés, beaucoup moins prouvé en ce qui concerne les signes psychiques.

On pourrait admettre un antagonisme au niveau des récepteurs communs, récepteurs spécifiques ou tyramino-récepteurs, sur lesquels agit le L.S.D.

Il n'y aurait pas d'antagonisme proprement chimique. En effet, il y a des variations suivant le tissu récepteur. Pour certains organes, l'inhibition par le L.S.D. est déterminée par de fortes doses de 5 H.T. Pour d'autres, l'antagonisme est difficile à observer.

La cocaïne inhiberait certains effets seulement de la 5 H.T. La sérotonine donne sur l'appareil cardio-pulmonaire du chat un ensemble de réponses inhibées par la 5 H.T. et non par le L.S.D.

C'est pourquoi Gaddum admet deux types de récepteurs : neuro-récepteurs intramuraux, sensibles à la cocaïne ; récepteurs contractiles sensibles au L.S.D.

Les discussions persistent sur la nature profonde de cet antagonisme, qui serait plutôt un processus compétitif sur les récepteurs.

Au niveau du système nerveux, on pense que les traitements anti-L.S.D. se comportent comme des sérotonino-mimétiques. Le L.S.D. pourrait bloquer l'action de la sérotonine, c'est-à-dire, les troubles mentaux lysergiques pourraient venir d'un défaut absolu ou relatif de sérotonine.

De nombreuses objections ont été soulevées à ce sujet. Sur les organes isolés, de faibles doses de L.S.D. ont un effet renforteur de l'action de la 5 H.T. J. Delay et J. Thuillier l'ont observé avec des concentrations de L.S.D. de 0,005 à 0,5 gamma par litre.

Sur l'organisme entier, parfois le L.S.D. stimule l'action de la sérotonine et se montre un véritable sérotonino-mimétique.

Chez l'homme, certains résultats contradictoires ont été obtenus. Pour Poloni, la sérotonine à fortes doses, injectée en même temps que le L.S.D., inhiberait le syndrome lysergique ; à faibles doses, elle le renforcerait.

On a cherché, d'autre part, à séparer l'antagonisme pour la 5 H.T. et les effets psychiques du L.S.D. Ainsi, le B.O.L. 148, dérivé bromé du L.S.D., est un puissant antagoniste de ce dernier sur les muscles lisses, mais n'a aucun effet psychique.

Certaines données expérimentales tendent à montrer que l'action antirésérpine du L.S.D. n'est pas une action antisérotonine.

Ainsi, le L.S.D. apparaît, *in vitro*, et même *in vivo*, dans de nombreux cas, comme un antagoniste puissant de la sérotonine, par mécanisme compétitif sur certains récepteurs.

Mais, dans certaines conditions, le L.S.D. potentialise, au contraire, les effets de la sérotonine.

De toute façon, l'antagonisme n'explique pas entièrement les signes psychiques du L.S.D.

3° ACTION DU L.S.D. SUR LES AUTRES MÉDIATEURS CHIMIQUES.

Les métabolismes de l'acétylcholine et de l'adrénaline sont intéressés par le L.S.D. Mais les données de l'expérimentation demeurent contradictoires.

On a admis d'abord l'action adrénolytique du L.S.D. Cependant, Valdecasas et ses collaborateurs notent une potentialisation de l'adrénaline sur l'utérus de lapine ou sur la tension artérielle du chat spinal.

D'autre part, on a considéré la diéthylamide comme un acétylcholinique. Ce serait assez douteux.

4° LE L.S.D. ET LES THÉORIES DE LA SCHIZOPHRÉNIE.

Il a été vu que certains auteurs ont rapproché la psychose lysergique de la schizophrénie. Il s'agit cependant d'une analogie très superficielle. La nature oniroïde du syndrome, une altération du cours de la pensée, donnent plutôt une symptomatologie proche de celle des réactions exogènes aiguës.

On peut se demander si le L.S.D. détermine des troubles seulement analogues superficiellement à diverses psychoses aiguës, ou si les troubles lysergiques et ces psychoses ont une base commune.

Le L.S.D. se montrant actif à très faibles doses, on peut penser qu'il a des rapports avec certains toxiques endogènes, à déterminer. Il faut signaler l'hypothèse de la substance M, qui serait libérée par la mescaline et entraînerait les effets psychiques mescaliniques. Par analogie, Abramson suppose que le L.S.D. interviendrait sur un composé endogène. Son rôle serait joué par un facteur P endogène, existant chez tous les sujets, et révélé par les stress émotionnels. Dans la schizophrénie, il y aurait un déséquilibre entre les réactions au composant endogène et celles au facteur P.

D'autres auteurs ont considéré le L.S.D. comme un toxique endogène psychogène. La présence d'un noyau indol dans sa molécule a conduit à le rapprocher de la mescaline, de l'adrénaline et de ses dérivés. Les nombreuses recherches sur l'adrénaline, l'adrénochrome et l'adrénoxine, s'inspirent de cette conception.

Enfin, la connaissance de l'antagonisme entre L.S.D. et sérotonine a fait admettre un déficit en sérotonine dans la schizophrénie. Tout ceci n'est pas prouvé pour tous les auteurs.

5° LES DÉRIVÉS DU L.S.D.

Un des plus importants est le L.A.E. 32 (mono-éthyl-amide de l'acide lysergique), donnant des troubles psychiques assez proches de ceux du L.S.D., mais pour des doses cinq à dix fois plus élevées.

Le B.O.L. 148 (diéthylamide de l'acide 2-bromo-d-lysergique) ne possède pas d'action psychique, sauf une faible propriété sédative. Au contraire, son activité antisérotoninique est au moins égale à celle du L.S.D.

Mécanisme d'action possible du L.S.D.

Bien que de nombreux points demeurent encore inconnus, une des hypothèses les plus vraisemblables pour expliquer l'action de la diéthylamide est celle de Monnier et Gangloff. Ces deux auteurs considèrent le L.S.D. comme une substance ergotrope, c'est-à-dire diminuant l'activité recrutante du système intralaminaire thalamique, augmentant ou laissant sans modification l'activité de la formation réticulaire, diminuant enfin celle du rhinencéphale. Comme tous les ergotropes, il serait un produit sympathomimétique. La diéthylamide empêche la diffusion de l'influx nerveux vers les synapses axo-dendritiques. On peut établir une relation entre l'action inhibitrice synaptique puissante du L.S.D. et le pouvoir hallucinogène.

Emploi diagnostique du L.S.D.

Le produit est susceptible, en exagérant certains symptômes antérieurs peu apparents, de faciliter le diagnostic, en particulier dans les formes de début de diverses psychoses, surtout de la schizophrénie. D'autre part, en approfondissant la connaissance structurale de certains troubles, il rend possibles de plus fines distinctions sémiologiques (Giberti et collaborateurs). Assez voisine apparaît la description, par Divry, Bobon et Collard, de la « lysergo-analyse », à titre de méthode propédeutique en psychiatrie, du fait des qualités d'activateur thymique qui caractérisent la diéthylamide.

Emploi thérapeutique du L.S.D.

La diéthylamide de l'acide lysergique ou lysergamide ou Délisyl Sandoz peut être utilisé par certains comme modificateur d'une psychose, en créant des états psychotiques passagers. Il y aurait action directe sur l'activité mentale du malade. D'autres auteurs ont recours aux effets psychologiques de l'expérience lysergique dans un but psychothérapique. Ceci repose sur l'hypothèse d'une libération, d'une catharsis, facilitant l'abord psychologique des troubles. Dans le premier cas, le L.S.D. serait un moyen de traitement biologique ; dans le second, un auxiliaire chimique de la psychothérapie.

Effets du L.S.D. dans les psychoses.

Leur étude est rendue particulièrement délicate par l'association étroite de symptômes directs de la crise lysergique et de ceux de la psychose.

*A) Caractères généraux de l'expérience lysergique
dans les psychoses*

D'une manière habituelle, les signes de l'intoxication sont beaucoup plus rares et moins marqués que chez les sujets sains. Les manifestations psychosensorielles peuvent manquer, les troubles de l'humeur sont légers.

Peut-être le malade montre-t-il du désintérêt pour les phénomènes éprouvés ou n'est-il pas capable de les décrire exactement. Mais, d'autre part, les psychotiques sont ordinairement très résistants au L.S.D. Des doses nettement plus fortes sont nécessaires que chez le sujet normal (200 à 500 gammas).

Chez les psychotiques s'observe aussi une tolérance progressive, beaucoup plus forte que chez les sujets sains. Cholden, Kurland et Savage, chez quatre malades, en donnant 100 gammas de L.S.D. par jour, notent l'apparition de la tolérance dès le deuxième jour. En augmentant la dose de 100 gammas par jour, on a, pour 500 gammas, des réponses décroissantes.

Stoll a pu considérer les schizophrènes comme doués d'une immunité à l'égard du L.S.D.

B) Effets du L.S.D. sur la psychose

Il peut y avoir atténuation des signes antérieurs, d'où action thérapeutique. Parfois, au contraire, le L.S.D. exagère les troubles.

1) Résultats favorables.

Quelquefois se produit un changement brusque du comportement (calme chez les excités, amabilité de malades hostiles, loquacité en cas de mutisme). Mais, parfois, après une amélioration passagère, apparaît une aggravation : reprise de l'anxiété, exaspération des syndromes délirants.

D'autre part, il est nécessaire de tenir compte des conditions de l'expérience. Sont susceptibles d'agir, en dehors du L.S.D. lui-même, l'atmosphère différente dont le malade se sent entouré, l'intérêt qu'on lui porte, les entretiens fréquents qu'on a avec lui, l'effet placebo.

Pour la majorité des auteurs, l'amélioration obtenue serait transitoire, si l'on élimine tout ce qui peut concerner une psychothérapie associée. Au moment même de l'amélioration, il y a facilitation du contact, rupture de l'autisme, progrès de la ver-

balisation, de l'évocation et de la description de phénomènes ressentis. Ces résultats en eux-mêmes sont très intéressants.

2) Résultats défavorables.

Au moment même de l'expérience, le L.S.D. paraît inefficace. Mais, comme l'ont montré Cholden, Kurland et Savage, au bout de quelques heures, peut se faire un changement net de l'état psychique, soit en bien, soit en mal. On a parfois expliqué ce phénomène par le négativisme, l'opposition et la réticence pendant l'expérience elle-même.

L'interprétation de ces divers résultats est assez difficile. Il est d'abord presque impossible de fixer la proportion de chacun des modes de réaction, car les statistiques portent sur des séries trop limitées. Dans l'ensemble, les résultats, dans la schizophrénie, seraient plus favorables dans les états paranoïdes que dans la catatonie, l'hébéphrénie ou les formes détériorées.

Beaucoup d'incertitudes demeurent.

C) Utilité dans les traitements des psychoses

Généralement, dans la manie et la mélancolie, de même que dans les différents états dépressifs, le L.S.D. donne peu de résultats valables. On obtient ordinairement une accentuation des troubles.

Au cours des états schizophréniques aigus et des bouffées délirantes aiguës, le produit risque d'aggraver la situation, en apportant de nouveaux éléments confuso-oniriques.

Chez les schizophrènes chroniques, ainsi que chez certains délirants systématisés, l'action est plus variable.

Parfois, les résultats sont défavorables avec exagération des troubles. Dans d'autres cas, il survient, au contraire, une amélioration : contact plus facile, libération affective, pouvant s'accompagner d'une augmentation de certains autres signes. Quelquefois, est obtenue une véritable régression de la maladie, grâce à une meilleure communication malade-médecin.

Les statistiques des différents auteurs sont fort variables. Ainsi, Busch et Johnson notent : 3 aggravations, 6 résultats favorables, 3 résultats mixtes, 1 nul. De son côté, Condrau, avec 197 essais, chez 30 malades mentaux, n'obtient aucun résultat vraiment favorable.

Aussi, les conclusions formulées sont-elles pratiquement opposées. Certains, comme Condrau, affirment que le L.S.D. accentue les traits de la personnalité psychopathique antérieure. D'autres,

à l'inverse, insistent sur l'efficacité possible du L.S.D. Les deux types d'opinion sont également fondés suivant les cas et ne s'excluent pas.

L.S.D. et psychothérapie.

Après les travaux de Busch et Johnson, de Katzenelbogen, de Frederking, d'Abramson, de Sandison, est nettement prouvé l'intérêt du L.S.D. en psychothérapie. Tout d'abord, il y a une grande sécurité dans l'emploi. Pour des doses de 40 à 100 gammas par voie buccale, l'expérience lysergique dure 4 à 8 heures, sans s'accompagner de phénomène pénible, sans risquer de toxicomanie (par opposition à la mescaline), en ayant toujours la possibilité d'interrompre l'intoxication par une injection intramusculaire de chlorpromazine.

Les précautions essentielles sont de commencer par des doses faibles aux premières séances, de ne pas laisser le malade seul pendant et aussitôt après l'épreuve, de faire celle-ci le matin pour ne pas troubler le sommeil.

Un grand avantage du L.S.D. est que le malade demeure, pendant l'expérience, conscient et capable d'intégrer le matériel fourni par le dialogue. Le sujet se rend compte qu'il est sous l'action de la drogue, peut s'observer et garder le souvenir de l'épreuve. L'utilisation de séances post-lysergiques recommandées par Giberti facilite le déroulement de la cure. En effet, après la crise, les associations d'idées sont plus nombreuses, un abondant matériel est fourni à l'interprétation. D'autre part, le L.S.D. pousse le malade à se confier, à s'épancher, à communiquer ce qu'il ressent. Chez les schizophrènes, les barrages sont souvent levés, l'autisme supprimé. Le transfert à l'égard du médecin est accéléré. Le L.S.D., troublant peu la fonction verbale, laissant en général un bon usage de la parole, est enfin très supérieur à d'autres moyens, comme la subnarcose barbiturique.

L'expérience lysergique met à la disposition du médecin un matériel psychologique riche et profond. Il comprend surtout : des constructions hallucinatoires, dont les thèmes ont une grande valeur pour la connaissance du malade ; des réminiscences, des évocations de souvenirs lointains, revécus dans une atmosphère émotionnelle intense, d'une signification souvent immédiatement évidente. Il est alors possible de retrouver, puis de rendre conscients au sujet, certains traumatismes affectifs anciens. L'effet de catharsis est très marqué.

Dans diverses néphroses, le L.S.D. s'est montré efficace comme méthode psychothérapique, surtout dans les syndromes obses-

sionnels, dépressifs, hystériques, les états anxieux. Les formes avec tension névrotique, les troubles obsessionnels constituent les meilleures indications.

Les rapports entre les conceptions psychanalytiques et l'emploi du L.S.D. en psychothérapie ont été diversement envisagés.

Plus qu'à une interprétation purement analytique, certains recourent à une explication neurophysiologique. Gastaut admet que le L.S.D. donne à l'électroencéphalogramme un syndrome d'hyperexcitabilité neuronale et pense que le raccourcissement du cycle d'excitabilité entraînerait le passage plus facile de nombreuses informations. Il y aurait évocation de souvenirs, levée des barrages du subconscient.

Le L.S.D. comme méthode de « choc psychique ».

La diéthylamide peut, chez certains malades, provoquer des changements brusques du comportement. De plus, elle ajoute des perturbations psychiques nouvelles aux signes antérieurs, étant ainsi capable de déterminer un effet de « choc psychique ».

Sandison déclenche par le L.S.D. (50 à 100 gammas), Condrau et Belsanti par des doses plus fortes (300-500 gammas), *per os*, une réaction psychique intense, brusquement interrompue par une injection intramusculaire de chlorpromazine. Les résultats sont encourageants pour Sandison, même dans la schizophrénie.

Par ailleurs, le L.S.D. est susceptible d'accélérer l'évolution de la phase aiguë de certaines psychoses maniaco-dépressives (Jost et Pems).

CONCLUSIONS

De cette étude assez longue et cependant incomplète (beaucoup de points n'étant qu'évoqués brièvement pour être repris ultérieurement), il apparaît possible de conclure que la diéthylamide de l'acide lysergique présente un intérêt réel :

1) *En psychopathologie expérimentale*, grâce à l'obtention de troubles mentaux plus ou moins proches de ceux de la psychiatrie quotidienne, ce qui rend possible une meilleure connaissance et une plus complète analyse de ces perturbations.

2) *En neuro-pharmacologie*, en raison des modifications chimiques, physiques et électriques produites en divers points du système nerveux central et des rapports avec certains métabolites, au premier rang desquels se place la sérotonine. Les expériences

faites avec le L.S.D. sont également susceptibles d'enrichir les notions acquises sur la substance réticulée.

3) *En psychiatrie étiologique*, à cause des données fournies en faveur de certaines conceptions chimiques des psychoses.

4) *En diagnostic psychiatrique*, en révélant plus ou moins nettement certains symptômes encore discrets ou imprécis, ou un fond psychotique latent (oniro-analyse de J. Delay).

5) *En thérapeutique psychiatrique*, soit par action directe sur névroses ou psychoses, soit surtout à titre de méthode psychothérapique, soit sous forme de moyen de choc psychique. A ce sujet devraient être étudiés tous les problèmes de la valeur de ces thérapeutiques, en considérant, par exemple, la question des placebos. Nous le ferons dans un autre mémoire, en même temps que nous rapporterons certaines observations personnelles et que nous développerons plusieurs points.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOOD (L. G.), OSTFLED (A. M.) et BIEL (J.). — A new group of psicomimetics agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 97, 483, 1958.
- ABRAMSON (H. A.). — Reassociation of dreams. *Amer. J. Psychiat.*, 112, 300, 1955.
- Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). III as an adjunct to psychotherapy with elimination of fear of homosexuality. *J. Psychol.*, 39, 12, 127-155, 1955.
- Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XXII. Effect on transference. *J. Psychol.*, 42, 1, 51-98, 1956.
- Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XIX. As an adjunct to brief psychotherapy with special reference to ego enhancement. *J. Psychol.*, 41, 1, 199-229, 1956.
- Some observations on normal volunteers and patients in Cholden L.S. « Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry », 1 vol., 85 p., Grune and Stratton, New-York, 1956.
- et EVANS (L. T.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). II. Psychobiological effects on the siamese fighting fish. *Science*, 120, 990-991, 1954.
- EVANS (L. T.), GERONIMUS (L. H.), HAGGIS (A.), JARVIK (M. E.), KORNITSKY (C.), WALLACE (B.) et WICKERSHAM (C. W.). — Bio assays for L.S.D. 25. *Annual Rep. Biol. Labo.*, Cold Spring Harbor, New-York, 1954-1955, p. 40.
- HEWITT (M. P.), LENNARD (H.), TURNER (W. J.), O'NEILL (F. Y.) et MERLIS (S.). — The stablemate concept of therapy as affected by L.S.D. in schizophrenia. *J. Psychol.*, 45, 1, 75-84, 1958.
- et JARVIK (M. E.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). IX. Effects on snails. *J. Psychol.*, 40, 337-340, 1955.
- GORIN (M. H.) et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide

- (L.S.D. 25). XVII. Tolerance development and its relationship to a theory of psychosis. *J. Psychol.*, 41, 1, 81-105, 1956.
- et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). VII. Effect upon two measures of motor performance. *J. Psychol.*, 39, 2, 455-464, 1955.
- et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). X. Effect on reaction time to auditory and visual stimuli. *J. Psychol.*, 40, 1, 39-52, 1955.
- HIRSCH (M. W.) et EWALD (A. T.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). V. Effect on spatial relations abilities. *J. Psychol.*, 39, 2, 435-442, 1955.
- KAUFMAN (M. R.), KORNETSKY (C.), LÉVINE (A.) et WAGNER (M.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). I. Physiological and perceptual responses. *J. Psychol.*, 39, 3-60, 1955.
- LÉVINE (A.), KAUFMAN (M. R.) et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XV. The effects produced by substitution of a tap water placebo. *J. Psychol.*, 40, 367-383, 1955.
- KORNETSKY (C.), JARVIK (M. E.), KAUFMAN (M. R.) et FERGUSON (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XI. Content analysis of clinical reactions. *J. Psychol.*, 40, 53-60, 1955.
- LENNARD (H.) et JARVIK (M. E.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). A preliminary statement of its effects upon interpersonal communication. *J. Psychol.*, 41, 185, 1956.
- SKLAROFKY (B.), BARON (M. O.) et GETTNER (H. H.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) antagonists. I. Blocking effect of brain extract in the siamese fighting fish. *A.M.A., Arch. neurol. psychiat.*, 77, 4, 439-445, 1957.
- BARON (M. O.) et FRÉMONT-SMITH (N.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) antagonists. II. Development of tolerance in man to L.S.D. 25 by prior administration of M.L.D. 41 (1-méthyl-d-lysergic acid diethylamide). *A.M.A., Arch. neurol. psychiat.*, 79, 2, 201-207, 1958.
- WAXENBERG (S. E.), LÉVINE (A.), KAUFMAN (M. R.) et KORNETSKY (C.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XIII. Effect on Bender Gestalt test performance. *J. Psychol.*, 40, 341-349, 1955.
- ACKNER (B.). — Depersonalisation, I. *J. Ment. Sci.*, 100, 838, 1954.
- Depersonalisation, II. *J. Ment. Sci.*, 101, 12, 1955.
- AGNEW (N.) et HOFFER (A.). — Nicotinic acid modified lysergic acid diethylamide psychosis. *J. Ment. Sci.*, 101, 422, 12-27, 1955.
- ALEMÀ (G.). — Allucinazioni da acido lisergico in cieco senza bulbi oculari. *Riv. Neurol.*, 22, 5, 720-731, 1952.
- et DONINI (G.). — Sugli effetti della intossicazione sperimentale con dietilamida dell'acido-lisergico in due casi di anosognosia visiva. *Rev. Sper. Freniatria*, 80, 4, 943-952, 1956.
- ALVAREZ DE TOLEDO (L. G.), FONTANA (A. E.) et PÉREZ-MORALES (F.). — Psicoanálisis y dietilamida del acido lisergico. Fundamentos para una terapeutica combinada. *Acta Neuropsiquiat. Argent.*, 4, 1, 28-36, 1956.
- FONTANA (A. E.) et PÉREZ-MORALES (F.). — Psicoterapia de grupo y dietilamida del acido lisergico. *Acta Neuropsiquiat. Argent.*, 4, 3, 258-261, 1958.

- AMIN (A. H.), CRAWFORD (T. B. B.) et GADDUM (J. H.). — Distribution of 5-Hydroxytryptamine and substance P in the central nervous system. *Proc. 19^e Internat. Physiol. Congress*, Montréal, 1953.
- ANDERSON (E. W.) et RAWNSLEY (K.). — Clinical studies of lysergic acid diethylamide. *Mtschr. Psychiat. u. Neurol.*, 128, 38-55, 1954.
- ANONYME. — Experimental psychiatry. *Brit. M. J.*, 2, 747, 1954.
- L'histoire du L.S.D. 25. *Triangle*, 2, 3, 117-124, 1955.
- L'effet du L.S.D. 25 sur certains poissons. *Triangle*, 2, 6, 239-243, 1956.
- APTER (J. T.). — Analeptic action of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) against pentobarbital. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 79, 711-715, 1958.
- ARDIS (A.) et FRASER (E.). — Personality and perception. *Brit. J. Psychol.*, 48, 48-54, 1957.
- ARNOLD (O. H.) et HOFF (H.). — Untersuchungen über die Wirkungsweise von Lysergsäure diäthylamid. *Wien. Zschr. Nervenhk.*, 6, 129-150, 1953.
- et HOFF (H.). — Körperschemastörungen bei L.S.D. 25. *Wien. Zschr. Nervenhk.*, 6, 259-274, 1953.
- et HOFMANN (G.). — Untersuchungen über Bernsteinsäureeffekte bei L.S.D. 25. Vergiftungen und Schizophrenien. *Wien. Zschr. Nervenhk.*, 11, 1, 92-104, 1955.
- AXELROD (J.), BRADY (R. O.), WITKOP (B.) et EVARTS (E. V.). — Metabolism of lysergic acid diethylamide. *Nature*, 178, 143, 1956.
- REICHENTHAL (J.) et BRODIE (B. B.). — Mechanism of the potentiating action of B. diethylaminoethyldiphenylpropylacetate. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 112, 49, 1954.
- BACHELARD (G.). — *La dialectique de la durée*, Boivin, Paris, 1936.
- BALESTRIERI (A.). — Farmacopsicologia e psicopatologia. *Archiv. Psicol. Neurol. Psychiat.*, 17, 6, 1147-1155, 1956.
- Crossed tolerance between L.S.D. 25 and mescaline in GARATTINI (S.) et GUATTI (V.). *Psychotropic Drugs*, Elsevier Publ., Amsterdam, 1957, p. 581-582.
- et FONTANARI (D.). — L.S.D. 25 ed epilessia psicomotoria. *Riv. Sper. Freniat.*, 81, 2, 504-505, 1957.
- et PASQUI (E.). — Il Frenquel in psichiatria. *Ibidem*, 81, 2, 510-514, 1957.
- BALL (E. R.). — The nursing and care of mentally ill patients under D. lysergic acid diethylamide. *Nurs. Mirror.*, Londres, 100, 531, 1955.
- BARUK (H.). — *Traité de psychiatrie*, 2 vol., Masson, Paris, 1959.
- LAUNAY (J.), BERGÈS (J.), PERLÈS (R.) et CONTE (C.). — Effets neuro-psychiques chez l'animal de quelques dérivés indoliques : sérotonine, tryptamine, acide bêta-indol-acétique et indol. *Ann. méd.-psychol.*, 116, 1, 1, 115-127, 1958.
- — BERGÈS (J.), PERLÈS (R.) et CONTE (C.). — Etude préliminaire de l'action du L.S.D. 25 chez les animaux, catatonie expérimentale chez le pigeon. *Ann. méd.-psychol.*, 116, 1, 1, 127-134, 1958.
- — BERGÈS (J.) et PERLÈS (R.). — Action expérimentale de la sérotonine sur le comportement psychomoteur du singe. Antagonisme et synergie avec les neuroleptiques et le L.S.D. 25. *Gr. d'étude de psychopharmacolog. biochim.*, 30 nov. 1958.
- BECKER (A. M.). — Zur Psychopathologie der Lysergsäure diäthylamidwirkung. *Wien Zschr. f. Nervenhk.*, 2, 4, 402-440, 1949.
- BELLEVILLE (R. E.). — M.M.P.I. score changes induced by lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). *J. Clin. Psychol.*, 12, 3, 279-282, 1956.

- BELSANTI (R.). — Modificazioni neuropsicobiochimiche indotte della dietilamide dell'acido lisergico in schizofrenia e frenastenia. *Acta Neurol.*, 7, 3, 340-362, 1952.
- Nuove ricerche in psichiatria sperimentale con la dietilamide dell'acido lisergico. *Acta Neurol.*, 10, 4, 460-466, 1955.
- BELUFFI (M.). — Caratteristica azione della L.S.D. Sandoz su di un particolare ceppo di ratti albini con risultante attivazione di peculiari anormale latenze motorie. *Nevrasse*, 7, 3, 305-314, 1957.
- BENDA (Ph.) et Mlle ORSINI (F.). — Etude expérimentale de l'estimation du temps sous L.S.D. 25. *Ann. méd.-psychol.*, 117, 1, 3, 550-557, 1959.
- A propos de l'étrangeté temporo-spatiale sous L.S.D. 25. *Ann. méd.-psychol.*, 117, 2, 3, 525-533, 1959.
- Perspectives humores dans certains types de psychoses. Dérivés indoliques. Histamine. Problèmes méthodologiques. *Presse médicale*, 67, 51, 1887-1890, 1959.
- et WIDLOCHER (D.). — L.S.D. 25. *Histoire de la médecine*, 1, 33-67, 1957.
- BENTE (D.), STIL (T.) et SCHMID (E. E.). — Electroencephalographic studies concerning the action of L.S.D. 25. *Deutsche E.E.G. Gesellschaft.*, 19-22 sept. 1956, Berlin.
- BERCEL (N. A.) et TRAVIS (L. E.). — A theory on the mechanism of paranoid reaction on experimental psychosis. 2^e congrès mondial de psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- OLINGER (L. B.) et DREYKURS (E.). — Model psychoses induced by L.S.D. in normals. I. Psychophysiological investigations with special references to the mechanism of the paranoid reaction. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 6, 588-611, 1956.
- OLINGER (L. B.) et DREYKURS (E.). — II. Rorschach test findings. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 6, 612-618, 1958.
- BERDE (B.) et CERLETTI (A.). — Ueber den Melanophoreffekt von D. Lysergsäure diäthylamid und verwandten Verbindungen. *Helv. Physiol. Acta*, 14, 325, 1956.
- BERENSTEIN (I.) et OTERO (T.). — Algunos efectos de la L.S.D. 25 en el perro. *Acta Neuropsiquiat. Argent.*, 4, 2, 143-149, 1958.
- BERGEN (J. R.) et BEISAW (N. E.). — L.S.D. and urinary inorganic phosphate excretion. *Fed. Proc.*, 15, 15, 1956.
- BERLIN (L.), GUTHRIE (Th.), WEIDER (R.), GOODELL (H.) et WOLFF (H. G.). — Studies in human cerebral function: the effects of mescaline and lysergie acid on cerebral processus pertinent to creative activity. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 5, 487-491, 1955.
- BERTHAUME (M.). — La diéthylamide de l'acide lysergique en psychiatrie. *Un. Méd. Can.*, 85, 5, 555-560, 1956.
- BHATTACHARYA (B. K.). — A pharmacological study on the effect of 5-Hydroxytryptamine and his antagonists on the bronchial musculature. *Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap.*, 103, 357, 1955.
- BLAIR (E. L.), WAKEFIELD (M.), INGRAM (G. I. C.) et ARMITAGE (P.). — Lowered « Capillary resistance » after ionophoresis of lysergie acid diethylamide. *Nature*, 176, 563, 1955.
- BLEULER (M.). — Psychiatrische Irrtümer in der Serotonin-Forschung. *Dtschr. Med. Wschr.*, 81, 1, 1078, 1956.
- BLICKENSTORFER (E.). — Zum ätiologischen Problem der Psychosen von akuten exogenen Reaktionstypus: Lysergsäure diäthylamid, ein

- psychisch wirksamer toxischer Spurenstoff. *Arch. Psychiat. u. Z. Neurol.*, 188, 226-236, 1952.
- BLOUGH (D. S.). — Some effects of drugs on visual discrimination in the pigeon. *Am. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 733-739, 1957.
- BOARDMAN (W. K.), GOLDSTONE (S.) et LHAMON (W. T.). — Effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D.) on the time sense of normals. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 78, 3, 321-324, 1957.
- BONFANTE (B.), GAMNA (G.) et VILLATA (E.). — Prime esperienze con un nuovo sedativo : L.A.E. 32 (etilamide dell'acido lisergico). *Il Lav. Neuropsichiat.*, 10, 19, 2, 191-192, 1956.
- BONIVENTO (M.) et DONINI (G.). — Esperienza sull'antagonismo tra un nuovo tranquillizante : l'azaciclono e l'L.S.D. 25. *Il Lav. Neuropsichiat.*, 11, 20, 2, 283-287, 1957.
- BOOR (W. DE). — *Pharmakopsychologie und Psychopathologie*, 1 vol., 291 p., Springer Verlag, Berlin, 1956.
- BOYD (E. S.), ROTHLIN (E.), BONNER (J. F.), SLATER (I. M.) et HODGE (H. C.). — Preliminary studies on the metabolism of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 113, 6, 1955.
- — — BONNER (J. F.), SLATER (I. M.) et HODGE (H. C.). — Preliminary studies on the metabolism of lysergic acid diethylamide using radioactive carbon-marked molecules. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 5, 470-471, 1955.
- BRADLEY (P. B.). — The effects of some drugs on the electrical activity of the brain in the cat. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 5, 471, 1953.
- — — The effects of some drugs in the electrical activity of the brain. *Brain*, 80, 77, 1957.
- — — Recent observations on the action of some drugs in relation to the reticular formation of the brain. *The E.E.G. Society*, Londres, 5 janvier 1957.
- — — et ELKES (J.). — The effect of amphetamine and d. lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) on the electrical activity of the brain in conscious cat. *J. Physiol.*, 120, 13-14, 1953.
- — — et ELKES (C.). — On some effects of L.S.D. in normal volunteers, 121, 50-64, 1953.
- — — et HANGE (A. J.). — The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cats. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 9, 2, 191-215, 1957.
- — — The effects of intraventricular injections of d. lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) and 5-Hydroxytryptamine (serotonin) on the electrical activity of the brain of the conscious cat. *J. Physiol.*, 132, 50, 1956.
- — — et KEY (B. J.). — The effects of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation in the cat. *20^e congrès intern. physiol.*, Bruxelles, 1956.
- — — The effects of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 10, 1, 97-110, 1958.
- BRENGELMANS (J. C.), LAVERTY (S. J.) et LEWIS (D. J.). — Differential effects of lysergic acid and sodium amytal on immediate memory and expressive movement. *J. Ment. Sci.*, 104, 434, 144-153, 1958.
- — — PACE (L. M. B.) et SANDLER (M.). — Alleviation of the psychological effects of L.S.D. in man by 5-Hydroxytryptophan. *J. Ment. Sci.*, 104, 437, 1237-1244, 1958.

- BRODIE (B. A.). — *5-Hydroxytryptamine*, Pergamon press, Londres, 1957.
- PLETSCHER (A.) et SHORE (P. A.). — Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science*, 122, 968, 1955.
- SHORE (P. A.) et PLETSCHER (A.). — Serotonin releasing activity limited to rauwolfia alkaloids with tranquilizing action. *Science*, 123, 992, 1956.
- A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 3, 631, 1957.
- BROWN (B. B.). — Effects of L.S.D. on different aspects of drug induced depression. *20^e congrès intern. physiol.*, Bruxelles, 1956.
- FELDMAN (R.) et BRAUN (D. L.). — Pharmacologic studies of an L.S.D. antagonist, 4-piperidyl-diphenylcarbinolhydrochloride. *Fed. Proc.*, 14, 322, 1955.
- BURDOCK (E. I.), SUTTON (S.) et ZUBIN (J.). — Personalidad y psicopatologia. *Rev. de Psicol. g. y Aplic.*, Madrid, 13, 48, 693-721, 1958.
- BUSCAINO (G. A.). — Studio quantitativo dello spettro fluorescenza della dietilamide dell'acido lisergico. *Ric. Scient.*, 21, 519, 1951.
- et FRONGIA (N.). — Modificazioni biochimiche, elettroencefalografiche, istochimiche ed istopatologiche, in cani, durante l'intossicazione sperimentale acuta e cronica da dietilamide dell'acido lisergico. *Acta Neurol.*, 8, 641-695, 1953.
- BUSCAINO (V. M.). — Psichiatria sperimentale. *Gazz. Sanit.*, 20, 417-420, 1949.
- Patogenesi e etiologia biologiche della schizofrenia. *Acta Neurol.*, 13, 1, 1-26, 1958.
- BUSCH (A. H.) et JOHNSON (W. C.). — L.S.D. 25 as aid in psychotherapy (preliminary report of a new drug). *Dis Nerv. Syst.*, 11, 241-243, 1950.
- CAHN (J.), GEORGES (G.) et PIERRE (R.). — Essais d'anesthésie prolongée par la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) et contrôlée par des drogues à action neuro-végétative. II. Etudes chez le rat. *C.R. Soc. Biol.*, 150, 162, 1956.
- et PIERRE (R.). — III. Etudes chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 150, 290, 1956.
- et Mlle HÉROLD (M.). — Modifications du métabolisme cérébral chez le lapin *in vivo* sous l'action du L.S.D. 25 et du cardiazol. Effets de certains antagonistes du L.S.D. 25 et du cardiazol. *2^e congrès mondial de psychiatrie*, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- DUBROSQUET (M.), ALANO (J.), BARRÉ (N.) et BURET (J.-P.). — Contribution à une conception biochimique des psychoses expérimentales. 1) Effets de la L.S.D. 25 sur le bilan humoral et la métabolisme cérébral du lapin *in vivo*. *Soc. Biol.*, Paris, séance du 9 novembre 1957.
- CALLAWAY (E.). — On the production of hallucinated and psychosis-like state. *Ann. Intern. Med.*, 42, 721-728, 1955.
- CALLIERI (B.). — Un nuovo farmacopsicomimetico: la etilamida dell'acido lisergico. *La Clin. Terap.*, 8, 174-179, 1955.
- et RAVETTA (M.). — Effetti della dietilamide dell'acido lisergico sulla sintomatologia psichica degli schizofrenici. *Rass. Studi. Psichiat.*, 44, 1, 39-88, 1955.
- Esperienze psicopatologiche sull'azione combinata della mono e della dietilamide dell'acido lisergico (L.A.E. 32-L.S.D. 25). *Riv. Sper. Freniat.*, 81, 2, 267-313, 1957.

- Contributo allo studio degli effetti psicopatologiche antagoniste tra monoetilamide dell'acido lisergico (L.A.E. 32) e metilfenilisopropilamine (Pervitin). *Rass. di Neuro-Psichiat.*, 11, 3-4, 198-216, 1957.
- Contributo allo studio psicopatologico degli effetti della monoetilamide dell'acido lisergico. *Arch. Psicol., Neurol. Psychiat.*, 17, 1, 43-79, 1958.
- et SEMERARI (A.). — Contributo psicopatologico e critico al concetto di depersonalizzazione (con particolare riguardo alla forma autopsichica). *Rass. Studi Psychiat.*, 42, 1, 100-132, 1953.
- CARGNELLO (D.) et LUKINOVICH (N.). — Lo psicomia da L.S.D. Gli aspetti psicopatologici della intossicazione sperimentale da L.S.D. nei normali. *Arch. Psicol., Neurol. Psychiat.*, 19, 2, 141-194, 1958.
- CARO (D. DE). — Modificazioni eegrafiche provocate dalla L.S.D. nell'uomo. *Acta Neurol.*, 11, 1, 144-156, 1956.
- Modificazioni eegrafiche provocate dalla dietilamide dell'acido lisergico (L.S.D.) nell'uomo durante il sonno anestetico. *Il Lavoro Neuropsichiat.*, 10, 18, 2, 491-514, 1956.
- et MULAS (L.). — Contributo alla conoscenza degli effetti dell'acido lisergico sull'attività elettrica corticale del coniglio. *Il Lavoro Neuropsichiat.*, 12, 23, 1, 46-58, 1958.
- CERLETTI (A.). — Neuere Aspekte der Pharmakologie des vegetative Nervensystems. *Münch. Med. Wschr.*, 98, 1005, 1956.
- Quelques aspects nouveaux de la pharmacologie du système neurovégétatif. *Méd. et Hyg.*, 6, 15, 1957.
- et BERDE (B.). — Die Wirkung von D. Lysergsäurediäthylamid (L.S.D. 25) und 5-Oxytryptamin auf die Chromatophoren von *Poecilia reticulatus*. *Experientia*, 11, 312, 1955.
- et DOEPFNER (W.). — Comparative study on the antagonism of amides derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 122, 1, 124-136, 1958.
- et KONZETT (H.). — Spezifische Hemmung von 5-Oxytryptamin Effekten durch Lysergsäurediäthylamid und ähnliche Körper. *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 228, 146, 1956.
- et ROTHLIN (E.). — Role of 5-Hydroxytryptamine in mental diseases and its antagonism to lysergic acid derivatives. *Nature*, 176, 486, 785-786, 1955.
- CESTARO (A.). — Ergotismo. *Enciclop. Med. Italiana*, Sansoni, 1955.
- CHOLDEN (L. S.). — *Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry*, 1 vol., 85 p., Grune and Stratton, New-York, 1956.
- KURLAND (A.) et SAVAGE (C.). — Clinical reactions and tolerance to L.S.D. in chronic schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 3, 211-221, 1955.
- SAVAGE (C.) et KURLAND (A.). — Clinical reactions and tolerance to L.S.D. in chronic schizophrenia. *Nat. Inst. Health. Bull.*, 1955.
- CLARK (L. D.) et CLARK (L. S.). — The effects of cortisone on L.S.D. 25 intoxications in schizophrenic patients. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 123, 6, 561-562, 1956.
- et BLISS (E. L.). — Psychopharmacological studies of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) intoxication. Effects of premedication with B.O.L. 148 (2-Bromo-D. Lysergic acid diethylamide). Mescaline, atropine, amobarbital and chlorpromazine. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 78, 6, 653-655, 1957.

- CLARK (L. C. Jr), FOX (R. P.), BENNINGTON (F.) et MORIN (R.). — Effect of mes-caline, lysergic acid diethylamide and related compounds on respiratory enzyme activity of brain homogenates. *Fed. Proc.*, 13, 27, 1954.
- CLINE (H.) et FREEMAN (H.). — Resistance to lysergic acid in schizophrenic patients. *Psychiat. Quart.*, 30, 676-683, 1956.
- COGERTY (J. H.) et DILLE (J. M.). — Tolerance to the pyretogenic effects of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 116, 450, 1956.
- COLLIER (G.) et MARTIN (A.). — Essai de la sérotonine en clinique psychiatrique. *Ann. méd.-psychol.*, 117, 2, 3, 491-508, 1959.
- COLOMBATI (S.) et DAZZI (P.). — Osservazioni preliminari nell'attività terapeutica di un nuovo prodotto fenotiazinico. *Neuropsychiatria*, 15, 2, 275-283, 1959.
- CONDRAU (G.). — Klinische Erfahrungen an Geisteskranken mit Lysergsäure-diäthylamid. *Acta Psychiat. et Neurol.*, 24, 1, 9-32, 1949.
- COSTA (E.). — Effects of hallucinogenic and tranquilizing drugs on serotonin evoked uterine contraction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 39-41, 1956.
- Effects of hallucinogenic and tranquilizing drugs on serotonin evoked uterine contraction. *Psychiat. Res. Rep.*, 4, 11-23, 1956.
- et APRISON (M. H.). — Studies on the content of the 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the human brain. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 126, 289, 1958.
- DAVIES (M. E. B.) et DAVIES (T. S.). — Lysergic acid in mental deficiency. *Lancet*, 269, 1090, 1955.
- DAY (J.). — The role and reaction of the psychiatrist in L.S.D. Therapy. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 125, 3, 437-438, 1957.
- DELAY (J.). — Comparaison des troubles du comportement induits par les substances psychotropes avec les psychoses humaines. 1^{re} réunion internat. de neuro-psycho-pharmacologie, Rome, septembre 1958.
- Les psychotropes. *Vie médicale*, n° spécial, juin 1958, p. 33-35.
- DENIKER (P.) et Mlle LEMPÉRIÈRE (Th.). — Nouvelles acquisitions en psychopharmacologie, in « Les acquisitions médicales récentes, 1959 », Ed. Flammarion, Paris, 1959, p. 163-178.
- — — Psychopharmacologie et médications psychiatriques, in « Les acquisitions médicales récentes, 1957 », Ed. Flammarion, 1957.
- LHERMITTE (F.), VERDEAUX (G.) et VERDEAUX (J.). — Modifications de l'électrocorticogramme du lapin par la diéthylamide de l'acide d-lysergique (L.S.D. 25). *Rev. Neurol.*, 86, 2, 81-88, 1952.
- et PICHOT (P.). — Diéthylamide de l'acide d-lysergique et troubles psychiques de l'ergotisme. *C.R. Soc. Biol.*, 145, 1609-1610, 1951.
- — — LAINÉ (B.) et PERSE (J.). — Les modifications de la personnalité produites par la diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25). Etude par le test de Rorschach. *Ann. méd.-psychol.*, 112, 2, 1, 1-13, 1954.
- — — THUILLIER (J.) et MARQUISSET (J.-P.). — Action de l'aminodipropionitrile sur le comportement moteur de la souris blanche. *C.R. Soc. Biol.*, 146, 533, 1952.
- et THUILLIER (J.). — Potentialisation de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) par des molécules psychotoniques dérivées de la phényléthylamine. *C.R. Acad. Sciences*, 242, 3138, 1956.

- Dualité d'action du diéthylamide de l'acide lysergique sur la contraction utérine provoquée par la 5-hydroxytryptamine (sérotonine). *C.R. Soc. Biol.*, 150, 1335, 1956.
- Psychiatrie expérimentale et psychopharmacologie. *Sem. Hôp. Paris*, 32, 3187, 1956.
- NAKAJIMA (H.) et Mme DURANDIN. — Action de la psilocybine sur le comportement des souris normales et des souris L.D.P.N. Comparaison avec les monoéthylamide (L.A.E.) et diéthylamide (L.S.D. 25) de l'acide lysergique. *C.R. Soc. Biol.*, 153, 244-248, 1959.
- DELGADO ROIG (J.). — La vida cotidiana del esquizofrenico, in « Symposium sobre esquizofrenia », publié par J. Lopez Ibor, 1 vol., 400 p. Consejo superior de investigaciones científicas, Madrid, 1957.
- DENIKER (P.). — Recent advances in pharmacopsychiatry. *J. Clin. Exp. Psychop.*, 17, 4, 381-384, 1956.
- DE SHON (J.), RINKEL (M.) et SOLOMON (H. C.). — Mental changes experimentally produced by L.S.D. (d-lysergic acid diethylamide tartrate). *Psychiat. Quart.*, 26, 33-54, 1952.
- DI BIAGIO (F.). — Tentativo di inquadramento psicofisiologico della depersonalizzazione attraverso un esame comparato di differenti parametri psicopatologici. *Il Lav. Neuropsichiat.*, 13, 3, 433-467, 1959.
- DI MASCIO (A.), GREENBLATT (M.) et HYDE (R. W.). — A study of the effects of L.S.D. : physiological and psychological changes and their interrelations. *Amer. J. Psychiat.*, 114, 4, 309-317, 1957.
- SUTTER (E.), HYDE (R. W.) et GREENBLATT (M.). — Physiological effects of L.S.D. : report of a detailed investigation in one subject. *Psychiat. Quart.*, 31, 1, 57-71, 1957.
- DONINI (G.) et BONIVENTO (M.). — Esperienze sull'antagonismo fra azociclonolo e L.S.D. 25. *Lav. Neuropsichiat.*, 20, 2, 1957.
- EGANA (E.) et CANDIANI (S.). — Effects of the L.S.D. 25 on the behaviour of rats and on the metabolic indexes of the central nervous system. 2^e congrès mondial de psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- ELKES (C.), ELKES (J.) et MAYER-GROSS (W.). — Hallucinogenic drugs. *Lancet*, 268, 719, 1955.
- ELKES (J.). — *Effects of psychosomimetics drugs in animal and man in neuropharmacology*. Josiah Macy Foundation ed., New-York, 1957, p. 205-295.
- ELKES (C.) et BRADLEY (B. B.). — The effects of some drugs on the electrical activity of the brain and on the behaviour. *J. Ment. Sci.*, 100, 125-128, 1954.
- EVANS (L. T.) et ABRAMSON (H. A.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XXV. Effect on social order of newts. *Triturus V. Viridescens* (R.A.F.). *J. Psychol.*, 45, 2, 153-169, 1958.
- GERONIMUS (L. H.), KORNETSKY (C.) et ABRAMSON (H. A.). — Effects of ergot drugs on *Betta splendens*. *Science*, 123, 26, 1956.
- EVARTS (E. V.). — Some effects of bufotenine and lysergic acid diethylamide on the monkey. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 1, 49-53, 1956.
- A review of the neurophysiological effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D.) and other psychotomimetic agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 479-495, 1957.
- et HUGUES (J. R.). — Effects of physiological subnormality and L.S.D. on post tetanic potentiation of lateral geniculate potentials. *Amer. J. Physiol.*, 183, 614, 1955.

- LANDAU (W.), FREYGANG (W. Jr) et MARSHALL (W. H.). — Some effects of lysergic acid diethylamide and bufotenine on electrical activity in the cat's visual system. *Amer. J. Physiol.*, 182, 594-598, 1955.
- et MARSHALL (W. H.). — The effects of lysergic acid diethylamide on the excitability cycles of the lateral geniculate. *Proc. Am. Neurol. Assoc.*, 80, 58-60, 1955.
- EY (H.). — Structure des psychoses aiguës. Destruction de la conscience. *Etudes psychiatriques*, t. III, Desclée de Brouwer, Paris, 1954, 787 p.
- et SAKELLAROPOULOS (P.). — L'état primordial du délire et l'action thérapeutique de la chlorpromazine. *Evolut. psychiat.*, 2, 489-497, 1956.
- FABING (H. D.). — Frenquel, a blocking agent against experimental L.S.D. 25 and mescaline psychosis. *Neurology*, 5, 5, 319-328, 1955.
- New blocking agent against the development of L.S.D. 25 psychosis. *Science*, 121, 208-210, 1955.
- Experimental compound M.E.R. 17 (Frenquel), a new blocking agent against the development of L.S.D. 25 psychosis. *Psychiat. Res. Rep.*, 1, 140-144, 1955.
- et HAWKINS (J. R.). — A year's experience with Frenquel in clinical and experimental schizophrenic psychosis. *Dis. Nerv. Syst.*, 16, 329-338, 1955.
- — A year's experience with Frenquel in clinical and experimental schizophrenic psychosis. *Transact. of the Soc. of Biol. Psychiat.*, Chicago, 11-12 juin 1955, p. 35-36.
- FAILLA (E.). — Studio elettrocorticografico nel coniglio sull'effetto dei barbiturici, di alcune sostanze psicotrope e dell'acetilcolina. *Acta Neurol.*, 13, 6, 813-840, 1958.
- FAZIO (C.) et SACCHI (U.). — La catalepsie expérimentale dans le cadre des études sur la schizophrénie. 2^e congrès mondial de psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- FELD (M.), GOODMAN (J. R.) et GUIDO (J. A.). — Clinical and laboratory observations on L.S.D. 25. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 126, 2, 176-183, 1958.
- FELSINGER (J. M. VON), LASAGNA (L.) et BEECHER (H. K.). — The response of normal men to lysergic acid derivatives (di- and monoethylamide). Correlation of personality and drug reactions. *J. Clin. Exp. Psychop.*, 17, 4, 414-428, 1956.
- FERGUSON (R. T.), MOWBRAY (R. M.) et ROY (J. R.). — *Topics in psychiatry*, Cassel and Co, 265 p., Londres, 1958.
- FIELDS (W. S.). — *Brain mechanisms and drugs action*, 1 vol., 147 p., Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1957.
- FISCHER (R.). — Factors involved in drug-produced model psychoses. *Experientia*, 10, 10, 435-436, 1954.
- Factors involved in drug-produced model psychoses. *J. Ment. Sci.*, 100, 623-631, 1954.
- Factors involved in drug-produced model psychoses. *J. Ment. Sci.*, 103, 431, 392-401, 1957.
- et AGNEW (N.). — On drug produced experimental psychoses. *Naturwissensch.*, 41, 431, 1954.
- GEORGI (F.) et WEBER (R.). — Psychophysische Korrelationen. VIII. Modellversuche zum Schizophrenieproblem. Lysergsäurediäthylamid und Mezcalin. *Schweiz. Med. Wschr.*, 81, 34, 817-819, 1951.
- *Ibid.*, 81, 35, 837-840, 1951.

- FORRER (G. R.) et GOLDNER (R. D.). — Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamid (L.S.D. 25). *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 65, 5, 581-588, 1951.
- FRAISSE (P.). — *Manuel pratique de psychologie expérimentale*, 1 vol., 312 p., P.U.F., Paris, 1956.
- FREDERKING (W.). — Ueber die Verwendung von Rauschdrogen (Meskalin und Lysergsäurediäthylamid) in der Psychotherapie. *Psyché*, Stuttgart, 7, 342-364, 1953-54.
- Intoxicant drugs (mescaline and lysergic acid diethylamide) in psychotherapy. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 121, 3, 262-266, 1955.
- FREEMAN (H.). — Pupil dilation in normal and schizophrenic subjects following lysergic acid diethylamide ingestion. *A.M.A., Neurol. Psychiat.*, 73, 3, 341-344, 1958.
- GADDUM (J. H.). — Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-Hydroxytryptamine. *J. Physiol.*, 121, 15-19, 1953.
- Drugs antagonistic to 5-Hydroxytryptamine. Ciba Foundation Symposium Hypertension. *Little Brown*, Boston, 1954, p. 75.
- et HAMEED (K. A.). — Drugs which antagonise 5-Hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 240, 1954.
- — HATHWAY (D. E.) et STEPHENS (F. F.). — Quantitative studies of antagonists for 5-Hydroxytryptamine. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 40, 49, 1955.
- et VOGT (M.). — Some central actions of 5-Hydroxytryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, 11, 175, 1956.
- GAMNA (G.), BONFANTE (B.) et VILLATA (E.). — Autoesperienze con L.S.D. *Rass. Studi Psichiat.*, 43, 979-988, 1954.
- — et VILLATA (E.). — Prime esperienze con un nuovo sedativo, L.A.E. etilamide dell'acido lisergico. 2° congrès nat. psychiat. ital., mai 1954, Varèse.
- — GANDIGLIO (G.) et RIVOLTA (A.). — Modificazioni di indici vegetativi in un gruppo di schizofreniche e di distimiche prodotte della etilamide dell'acido d-lisergico. *Note e Riviste di Psichiatria*, 50, 1, 111-128, 1957.
- GARATTINI (S.). — Médicaments psychotropes agissant par l'intermédiaire de supposés médiateurs cérébraux. *Méd. et Hyg.*, 17, 421, 80, 1959.
- et GHETTI (V.). — *Psychotropie drugs*. Elsevier Publishing Co, Amsterdam, 1957.
- GARELLO (L.) et DOLCE (G.). — Intorno all'azione risolvante della dietilamide dell'acido lisergico e della metilanfetamina sulla catalessia sperimentale da 5-idrossitriptamina (5-H.T.). *Sist. Nerv.*, 8, 2, 61-80, 1956.
- GASTAUT (H.), FERRER (S.), CASTELLS (C.), LESÈVRE (N.) et LUSCHNAT (K.). — Action de la diéthylamide de l'acide d-lysergique (L.S.D. 25) sur les fonctions psychiques et l'électro-encéphalogramme. *Confinia Neurol.*, 13, 102-120, 1953.
- GAYRAL (L.) et DAUTY (R.). — Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, Lyon, 9-14 septembre 1957, Masson, Paris, p. 104.
- GEORGES (G.) et HÉROLD (M.). — Effets de la 5-hydroxytryptamine sur la motilité intestinale chez le lapin *in vivo*. *Soc. fr. thérapie, pharmacodynamie*, 20 mars 1957.

- GEORGI (F.), HONEGGER (C. G.), JORDAN (D.), RIEDER (H. P.) et ROTTENBERG (M.). — Zur Physiologie und Pathophysiologie körpereigene Amine. *Klin. Wschr.*, 34, 799, 1956.
- GÉRONIMUS (L. H.), ABRAMSON (H. A.), INGRAHAM (L. J.) et SKLAROFKY (B.). — Effects of L.S.D. 25. *Annual Rep. Biol. Lab. Cold Spring Harbor*, New-York, 1954-1955, p. 36.
- et INGRAHAM (L. J.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XXIII. Comparative effects of L.S.D. 25 and related ergot drugs on brain tissue respiration and on human behavior. *J. Psychol.*, 12, 157-168, 1956.
- GIACOMO (U. DE). — Données biologiques sur l'action psycho-pharmacologique de la diéthylamide de l'acide lysergique. *Congrès internat. psychiat.*, Paris, 1950.
- Nuovi sviluppi della psichiatria sperimentale. *Rass. Studi Psychiat.*, 40, 5, 701, 1951.
- GIBERTI (F.) et GREGORETTI (L.). — Prime esperienze di antagonismo psicofarmacologica. Psicosi sperimentale da L.S.D. e trattamento con clorpromazina e reserpina. *Sist. Nerv.*, 7, 4, 301-310, 1955.
- Studio comparativo degli effetti psicopatologici della monoetilamide dell'acido lisergico. *Sist. Nerv.*, 10, 2, 97-110, 1958.
- Contributo alla conoscenza dell'isterismo mediante l'impiego di farmaci psicomimetici. *Arch. Psicol., Neurol., Psychiat.*, 20, 1-3, 171-191, 1959.
- Considerazioni sulle possibili applicazioni farmacopsichiatriche della L.S.D. 25. *Accad. Med.*, Torino, 70, 11, 204, 1955.
- et BOERI (G.). — L'impiego della dietilamide dell'acido lisergico nelle psiconevrosi. *Sist. Nerv.*, 8, 4, 191-208, 1956.
- et SORIANI (S.). — Aspetti psicopatologici e rilievi clinici nello studio farmacopsichiatrico delle sindromi ossessive e fobiche. (Ricerche con i derivati dell'acido lisergico L.S.D. 25 e L.A.E. 32). *Note e Riviste di Psichiatria*, 51, 3-4, 485-507, 1958.
- GINZEL (K. H.). — Some central effects of lysergic acid diethylamide on vasomotor responses. *J. Physiol.*, 129, 61, 1955.
- Die Wirkung von d. Lysergsäurediäthylamid (L.S.D. 25) auf Kreislaufreflexe. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 228, 149, 1956.
- et MAYER-GROSS (W.). — Prevention of psychological effects of d-lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) by its 2. Brom. derivatives (B.O.L. 148). *Nature*, 178-210, 4526, 1956.
- GLOW (P. H.). — Some acute effects of d-lysergic acid diethylamide on the rat. *Quart. J. Exp. Psychol.*, 9, 4, 206-214, 1957.
- GOGERTY (J. H.) et DILLE (J. M.). — Pharmacology of d-lysergic acid morpholide (L.S.M.). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 120, 340-348, 1957.
- Tolerance to the pyretogenic effects of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 116, 450, 1956.
- GOLDENBERGH (H.) et GOLDENBERGH (V.). — Inhibition of serum-cholinesterase by lysergic acid derivatives. *J. Hillside Hosp. (Glen Oaks, New-York)*, 5, 3-4, 246-257, 1956.
- GOMIRATO (G.) et GAMNA (G.). — Narcoanalisi. Psicofarmacologia e clinica della subnarcosi barbiturica, 1 vol., 256 p., *Minerva Medica*, Turin, 1958.
- et PASCAL (E.). — Il disegno dell'albero applicato allo studio delle

- modificazioni psicopatologiche indotte della dietilamide dell'acido lisergico in schizofrenia. *G. Psichiat. Neuropat.*, 86, 2, 433-483, 1958.
- GRAHAM (J. D. P.) et KHALIDI (A. I.). — The actions of d-lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). I. General Pharmacology. *J. Faculty Med.*, Baghdad, Iraq, 18, 1-10, 1954.
- et KHALIDI (A. I.). — *Idem*. II. Central actions. *J. Faculty Med.*, Baghdad, Iraq, 18, 35, 1954.
- GREINER (T.), BURCH (N. R.) et EDELBURG (R.). — Psychopathology and psychophysiology of minimal L.S.D. 25 dosage. A preliminary dosage response spectrum. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 79, 2, 208-210, 1958.
- GUILLEMAN (P.). — La sérotonine. Son rôle physiologique. Ses antagonistes. *Rev. du praticien*, 9, 28, 3043-3055, 1959.
- HAASE (H.). — Das Psychotikum L.S.D. *Fortschr. Neurol.*, 25, 10, 546-569, 1957.
- HALEY (T. J.). — Intracerebral administration of drugs in mice. *20^e congrès internat. physiol.*, Bruxelles, 1956.
- Pharmacological effects from drugs injected intracerebrally in unanesthetized animals. *J. Amer. Pharmaceut. Ass. (sc. ed.)*, 45, 604, 1956.
- et McCORMICK (W. G.). — Intracerebral injection of L.S.D. 25 in the unanesthetized dog. *Fed. Proc.*, 15, 433, 1956.
- et DASSCUPTA (S.). — Injection intracérébrale de diéthylamide de l'acide lysergique chez le chien et le chat. *Arch. intern. pharmacodyn.-thérapie*, 113, 3-4, 296-301, 1958.
- HAMMOND (J. B.). — The effects of serotonin and lysergic acid diethylamide on the secretory response to reserpine. *Clin. Res. Proc.*, 4, 247, 1956.
- HANCE (A. J.) et BRADLEY (P. B.). — The effects of intraventricular injections of drugs on the electrical activity of the brain of the conscious cat. *20^e congrès internat. physiol.*, Bruxelles, 1956.
- HEATH (R. G.), MARTENS (G.), LEACH (B. E.), COHEN (M.) et FEIGLEY (C. A.). — Behavioral changes in non psychotic volunteers following the administration of taraxcin, the substance obtained from serum of schizophrenic patients. *Amer. J. Psychiat.*, 114, 10, 897-920, 1958.
- HEFFTER (A.). — *Ergotismus. Hdb. d. Experim. Pharmacol.*, Springer éd., Berlin, 1938.
- HESSE (E.). — *Die Rausch- und Genussgifte*, 2 vol., Enke, Stuttgart, 1953.
- HIMWICH (H. E.). — Prospects in psychopharmacology. *Dis. Nerv. Syst.*, 17, 4, 109-116, 1956.
- Psychopharmacologic drugs. *Science*, 127, 3289, 59-72, 1958.
- HIRSCH (M. W.), JARVIK (M. E.) et ABRAMSON (H. A.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XVIII. Effects of L.S.D. 25 and six related drugs upon handiwriting. *J. Physiol.*, 41, 1, 11-22, 1956.
- HOAGLAND (H.). — Some biochemical factors common to schizophrenia and to L.S.D. produced psychoses in normal persons. *20^e congrès internat. physiol.*, Bruxelles, 1956.
- Biochemical aspects of schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 126, 211-220, 1958.
- RINKEL (M.) et HYDE (R. W.). — Adrenocortical function and urinary phosphate excretion comparison in schizophrenia and in lysergic

- acid diethylamide induced psychotic episodes in normal persons. *A.M.A., Arch. Neur. Psychiat.*, 73, 100-109, 1955.
- HOCH (P. H.). — Experimentally produced psychoses. *Amer. J. Psychiat.*, 107, 8, 607-611, 1951.
- Experimental psychiatry. *Amer. J. Psychiat.*, 11, 787-790, 1955.
- Studies in routes of administration and counteracting drugs, in « Lysergic acid diethylamide and Mescaline in experimental psychiatry », par L. Cholden. Grune and Stratton, New-York, 1956, p. 8-12.
- Remarks on L.S.D. and Mescaline. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 125, 3, 442-444, 1957.
- CATTEL (J.-P.) et PENNES (H. H.). — Effects of drugs. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 8, 585-589, 1952.
- et PENNES (H.). — Effects of mescaline and L.S.D. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 8, 579-584, 1952.
- et ZUBIN (J.). — *Experimental psychopathology*, 1 vol., 275 p., Grune and Stratton, New-York, 1957.
- HOFER (G.). — Ueber die Erkenntnisbedeutung des Experiments in der Psychopathologie. *Arch. Psychiat. u. Z. Neur.*, 193, 502, 1955.
- HOFFER (A.). — Experimental pharmacodynamics and psychobiology. *J. Clin. Exp. Psychop.*, 17, 376-377, 1956.
- La hipotesis adrenocromica de la esquizofrenia. *Acta Neuro-Psiquiat. Argent.*, 4, 4, 355-364, 1958.
- Studies with niacin and L.S.D. in « Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry », par L. S. Cholden, 1 vol., 85 p., Grune and Stratton, New-York, 1956, p. 44-45.
- et OSMOND (H.). — Schizophrenia : an autonomic disease. *Transaction of the Soc. of Biol. Psychiat.*, Chicago, 11-12 juin 1955, p. 23-24.
- et SMYTHIES (J.). — Schizophrenia : a new approach. *J. Ment. Sci.*, 100, 29-45, 1954.
- HOLZBAUER (M.) et VOGT (M.). — Modification by drugs on the response of the rat's uterus to adrenaline. *Brit. J. Pharmacol.*, 10, 186, 1955.
- HORITA (E.) et DILLE (J. M.). — Pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *Science*, 120, 1100-1101, 1954.
- The pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 113, 29, 1955.
- et GOGERTY (J.). — The pyretogenic effect of 5-Hydroxytryptophane. Comparison with that of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 122, 2, 195-200, 1958.
- HURST (L. A.), REUNING (H.), WYK (A. J. VAN), CROUSE (H. S.), BOOYSON (P. J.) et NELSON (G.). — Experiences with D. lysergic acid diethylamide (L.S.D.). *South Africa J. of Laboratory and Clinical Medicine*, 2, 4, 289-310, 1956.
- HYDE (R. W.), MERING (O. VON) et MORIMOTO (K.). — Hostility in the lysergic psychoses. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 118, 266-267, 1953.
- INGVAR (D. H.) et SODERBERG (U.). — The effect of L.S.D. 25 upon the cerebral blood flow and E.E.G. in cats. *Experientia*, 12, 427, 1956.
- ISBELL (H.). — Effect of chlorpromazine, reserpine and « Frenquel » on L.S.D. reaction. *Fed. Proc.*, 15, 442, 1956.
- Comparison of the reactions induced by Psilocybin and L.S.D. 25 in man. *Psychopharmacologia*, 1, 1, 29-38, 1959.
- BELLEVILLE (R. E.), FRASER (H. F.), WIKLER (A.) et LOGAN (C. R.). —

- Studies of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). I. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 76, 468-478, 1956.
- FRASER (H. F.), WIKLER (A.) et BELLEVILLE (R. E.). — Tolerance to diethylamide of lysergic acid (L.S.D. 25). *Fed. Proc.*, 14, 354, 1955.
- et LOGAN (C. R.). — Studies on the diethylamide of lysergic acid. Effects of chlorpromazine, azacyclonol and reserpine on the intensity of the L.S.D. reaction. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 4, 350-358, 1957.
- LOGAN (C. R.) et MINER (E. J.). — Studies on lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). III. Attempts to attenuate the L.S.D. reaction in man by pretreatment with neurohumoral blocking agents. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 81, 20-27, 1959.
- MINER (E. J.) et LOGAN (C. R.). — Cross-tolerance between D₂-Brom. Lysergic acid diethylamide (B.O.L. 148) and the D. diethylamide of lysergic acid (L.S.D. 25). *Psychopharmacologia*, 1, 2, 109-116, 1959.
- et LOGAN (C. R.). — Relationships of psychotomimetic to antisero-tonin potencies of congeners of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). *Psychopharmacologia*, 1, 1, 20-28, 1959.
- JACKSON (D.). — *The study of schizophrenia*, 1 vol., Basic Books, New-York, 1959.
- RINKEL (M.) et SOLOMON (H.). — Mental changes experimentally produced by L.S.D. *Psychiat. Quart.*, 26, 33, 1952.
- JARVIK (M. E.). — Mechanism of action of lysergic acid diethylamide, serotonin and related drugs. *Psychopharmacology*, éd. N. K. Kline, A.A.A.S., 1956.
- et ABRAMSON (H. A.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). VIII. Effects on arithmetic test performance. *J. Psychol.*, 39, 465-473, 1955.
- et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). IV. Effects on attention and concentration. *J. Psychol.*, 39, 373, 1955.
- et HIRSCH (M. W.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). VI. Effect upon recall and recognition of various stimuli. *J. Psychol.*, 39, 443, 1955.
- et HIRSCH (M. W.). — Comparative subjective effects of seven drugs including lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). *J. Abnorm. Psychol.*, 51, 3, 657-662, 1955.
- JATZKEWITZ (H.). — Pharmakologische Aspekte in der Schizophrenieforschung. *Nervenarzt.*, 27, 4, 150-152, 1956.
- JOST (F.). — El empleo de drogas alucinogenas en psiquiatria. *Folia Med. Internac.*, 8, 1, 25-32, 1958.
- Zur therapeutischen Verwendung der L.S.D. 25 in der klinischen Praxis der Psychiatrie. Vorläufige Mitteilungen. *Wien. Klin. Wschr.*, 69-36, 647-651, 1957.
- KAMMERER (Th.), SINGER (L.), EBTINGER (R.), BRAUER (R.) et HERZ (R.). — Un cas de schizophasie. Action des agents pharmacodynamiques (maxiton, nesdonal, L.S.D.) et observation post-électro-choirs. *Réunion psychiatrique de Strasbourg-Nancy*, séance du 11 mai 1957.
- KATZENELBOGEN (S.) et FANG (A. D.). — Narcosynthesis effects of sodium amytal, methedrine and L.S.D. 25. *Dis. Nerv. Syst.*, 14, 85-88, 1953.
- KELLER (D. L.) et UMBREIT (W. W.). — Chemically altered « permanent » behavior patterns in fish and their cure by reserpine. *Science*, 124, 407, 1956.

- et UMBREIT (W. W.). — « Permanent » alteration of behavior in mice by chemical and psychological means. *Science*, 124, 723-724, 1956.
- KIES (M. W.), HORST (D.), EVARTS (E. V.) et GOLDSTEIN (N. P.). — Antidiuretic effect of lysergic acid diethylamide in humans. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 3, 267-269, 1957.
- KILLAM (K. F.) et KILLAM (E. K.). — The action of lysergic acid diethylamide on central afferent and limbic pathways in the cats. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 116, 35, 1956.
- et DASGUPTA (S. R.). — Pharmacological effects on evoked potentials in the limbic system. *Western Soc. of E.E.G.*, 21-23 février 1958.
- KOELLE (G. B.). — The Pharmacology of mescaline and lysergic acid diethylamide. *New England J. of Med.*, 258, 1, 25-32, 1958.
- KONZETT (H.). — Zur Wirkung von L.S.D. (und L.S.D. Derivaten) auf den Blutzucker. 20^e congrès internat. physiol., Bruxelles, 1956.
- KORNETSKY (C.). — Relation of physiological and psychological effects of L.S.D. 25. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 657-658, 1957.
- et HUMPHRIES (O.). — Relationship between effects of a number of centrally acting drugs and personality. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 3, 325-327, 1957.
- et EVARTS (E. V.). — Comparison of psychological effects of certain centrally acting drugs in man. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 3, 318-324, 1957.
- KOUPERNIK (C.) et GINSBOURG (M.). — Les médiateurs en psychiatrie. *Encyclopédie médico-chirurg., Psychiatrie*, t. 1, 37040, A 10.
- LANDIS (C.) et CLAUSEN (J.). — Certain effects of mescaline and lysergic acid on psychological functions. *J. Psychol.*, 38, 211-221, 1954.
- LANGNER (F. W.) et KEMP (M. D.). — L.S.D. 25. *Quat. Bull. Pinebluff Sanit.*, 1, 3, 1956.
- LANZ (U.), CERLETTI (A.) et ROTHLIN (E.). — Ueber die Verteilung des Lysergsäure-diäthylamide im Organismus. *Helv. Physiol. Acta*, 13, 207, 1955.
- LENNARD (H.), JARVIK (M. E.) et ABRAMSON (H. A.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XII. A preliminary statement of its effects upon interpersonal communication. *J. Psychol.*, 41, 1, 185-198, 1956.
- LEREBoullet (J.), BENDA (Ph.) et CATHALA (H. P.). — Les psychoses expérimentales. *Rev. praticien*, 9, 21, 2275-2281, 1959.
- LESSE (S.). — Discussion on drug research. 2^e congrès mondial de psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- LEUNER (M.). — Experimenteller Beitrag zum Widerspruch der Auffassung von der Schizophrenieproblem. *Ibidem*.
- LÉVINE (A.), ABRAMSON (H. A.), KAUFMAN (M. R.), MARKHAM (S.) et KORNETSKY (C.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XIV. Effect on personality as observed in psychological tests. *J. Psychol.*, 40, 351-366, 1955.
- KAUFMAN (M. R.) et MARKHAM (S.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). XVI. The effect on intellectual functioning as measured by the Wechsler-Bellevue intelligence scale. *J. Psychol.*, 40, 385-395, 1955.
- LEWIS (D. J.) et SLOANE (R. B.). — Therapy with lysergic acid diethylamide. *J. Clin. Exp. Psychopath.*, 19, 1, 19-31, 1958.
- LEWIS (J. L.) et McRWAIN (H.). — The action of some ergot derivatives, mes-

- caline and dibenamine on the metabolism of separated mammalian cerebral tissues. *Biochem. J.*, 57, 680, 1954.
- LIACOPOULOS (P.), HALPERN (B. N.) et Mme LIACOPOULOS-BRIOT. — Modalités de l'inhibition des effets de l'histamine, des substances histaminolibératrices et de la 5-hydroxytryptamine sur la perméabilité capillaire par leurs antagonistes. *Soc. Biol.*, Paris, 12 octobre 1957.
- LIDDELL (D. W.) et WEIL-MALHERBE (H.). — The effects of methedrine and of lysergic acid diethylamide on mental processes and on the blood adrenaline level. *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.*, 16, 7-13, 1953.
- LIEBERT (R. S.), WAPNER (S.) et WERNER (H.). — Studies in the effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). Visual perception of verticality in schizophrenic and normal adults. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 77, 2, 193-201, 1957.
- LINGJAERDE (P.) et SKANG (D. E.). — A study of the uptake of radioactive phosphore on the brain, endocrine and other organs of L.S.D. treated cats. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 124, 6, 578-584, 1956.
- LLAVERO (F.). — Somatogenia, psicogenia y heredobiología en la esquizofrenia, in « Symposium sobre esquizofrenia », publié par Lopez Ibor, 1 vol., 400 p., Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1957.
- LOEB (C.) et GIBERTI (F.). — Azione della idrassizina cloridrato sulla sintomatologia da dietilamide dell'acido lisergico in soggetti umani normali. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 32, 7, 698, 1956.
- LOVELL (R. R. H.), OSBORNE (J. A.), GOODMAN (H. C.) et HUDSON (B.). — Ascorbic acid, glucose 1-phosphate and lysergic acid diethylamide in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1, 264, 970, 1953.
- MAC DONALD (J. M.) et GALVIN (J. A. V.). — Experimental psychotic states. *Amer. J. Psychiat.*, 112, 12, 970-976, 1956.
- MANSOUR (T. E.). — Effect of lysergic acid diethylamide, serotonin and related compounds on a parasitic trematode, *Fasciola hepatica*. *Fed. Proc.*, 15, 454, 1956.
- MARIATEGUI (J.). — Psicopatología de la intoxicación experimental con la L.S.D. Estudios en normales y en esquizofrénicos. *Rev. Neuro-Psiquiat.*, Lima, 19, 4, 474-517, 1956.
- et ZAMBRANO (M.). — Psicosisindromes experimentales con los derivados del ácido lisérgico. *Rev. Neuro-Psiquiat.*, Lima, 20, 4, 451-474, 1957.
- MARRAZZI (A. S.) et HART (E. R.). — Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science*, 121, 365-367, 1955.
- et HART (E. R.). — The possible role of inhibition of adrenergic synapses in the mechanism of hallucinogenic and related drugs actions. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 453-457, 1955.
- — — Evoked cortical responses under the influence of hallucinogens and related drugs. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 7, 146, 1955.
- MARTIN (A. J.). — Schizophreniform reactions under Day-Hospital L.S.D. Therapy. 2^e congrès mondial de psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- L.S.D. (lysergic acid diethylamide) treatment of chronic psychoneurotic patients under Day-Hospital conditions. *Intern. J. Soc. Psychiat.*, 3, 3, 188-195, 1957.
- MATEFI (L.). — Mezcalin und Lysergsäure diäthylamid-Rausch. Selbstversuche mit besondere Berücksichtigung eines Zeichentests. *Confinia Neurol.*, 12, 3, 146-177, 1952.

- MAYER-GROSS (W.). — Clinical research in psychiatry : retrospect and prospect. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 48, 217, 1955.
- Experimental psychoses and other mental abnormalities produced by drugs. *Brit. M.J.*, 2, 317, 1951.
- Model-psychoses. *Amer. J. Psychiat.*, 115, 673-682, 1959.
- MC ADAM (W.) et WALKER (J. W.). — Psychological and biochemical effects of lysergic acid diethylamide. *Nature*, 168, 827, 1951.
- et WALKER (J. M.). — Lysergsäure diäthylamid und Kohlenhydratstoffwechsel. *Nervenarzt.*, 23, 30-31, 1952.
- et WALKER (J. W.). — Further observations on the effects of lysergic acid diethylamide. *J. Ment. Sci.*, 99, 804-808, 1953.
- MERCIER (F.). — *Les médicaments du système nerveux cérébro-spinal*, 1 vol., 573 p., Masson édit., Paris, 1959.
- MILKOVIC (S.) et SUPEK (Z.). — Ueber die Wirkung von 5-Oxytryptamin (Serotonin) und Lysergsäure diäthylamid (L.S.D.) auf der Hypophysen, Nebennierenrinde System. *Arch. Exper. Patho. Pharmak.*, 228, 146, 1956.
- MOLLARET (P.) et FOURNIER (E.). — Les accidents neurologiques des médicaments récents. Classification étiopathogénique des agressions toxiques (au sens large) sur le système nerveux. *Rev. Neurol.*, 100, 6, 525-552, 1959.
- MONNIER (M.). — Action topique des drogues sur l'activité électrique des centres : rhinencéphale et mésodiencephale chez le lapin non anesthésié. *Symposium sur les substances psychotropes*, Milan, 1957.
- et TISSOT (R.). — L'action de la réserpine-sérotinine sur le cerveau : suppression par les antagonistes de la réserpine, isoniazide (marsilid) et L.S.D. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 82, 1-2, 212-228, 1958.
- MONROE (R. R.), HEALTH (R. G.), MICKER (W. A.) et LLEWELLYN (R. C.). — Correlation of rhinencephalic electrograms behavior. A study on humans under the influence of L.S.D. and Mescaline. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 9, 4, 523-542, 1957.
- MONSO (J. M.). — El acido lisérgico y su dietilamida. *Rev. de Psiquiat., J. Psicol. Méd.*, 2, 2, 166-186, 1955.
- MONTANARI (C.) et TONINI (G.). — Azioni della 5-idrossitriptamina sul sistema nervoso centrale : suo impiego in psichiatria sperimentale. *Riv. Sperim. Freniatr.*, 79, 2, 465-483, 1955.
- La 5-idrossitriptamina in psichiatria. *Riv. Sperim. Freniatr.*, 79, 3, 745-750, 1955.
- MURPHREE (H. B.), DE MAAR (E. W. J.), WILLIAMS (H. L.) et BRYAN (L. L.). — Effects of lysergic acid derivatives on man : antagonism between d-lysergic acid diethylamide and its 2 Brom-congeners. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 122, 55-56, 1958.
- MUSELLA (R.) et BARONE (A.). — Ricerche sperimentali sul rinencefalo del gatto. Esclusione ed elettrostimolazione del complesso amigdaloidale. Variazioni del comportamento indotte a L.A.E. 32. *Acta Neurol.*, 770, 1957.
- NARANJO (P.). — Drogas psicomiméticas. Estudio comparativo de la harmina, la dietilamida del acido lisérgico (L.S.D. 25) y la mescalina. *Arch. Criminol. Neuropsiquiat. y Discipl. Conexas*, Quito, 6, 23, 358-379, 1958.

- NUNES (E. P.). — Investigações com a dietilamida do ácido lisérgico. *J. Brasil. Psiquiat.*, 4, 4, 407-418, 1955.
- OSMOND (H.) et SMYTHIES (J.). — Schizophrenia : a new approach. *J. Ment. Sci.*, 98, 309-315, 1952.
- A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 418-434, 1957.
- ORSINI (Mlle F.) et BENDA (Ph.). — Etude expérimentale du ralentissement de la performance sous L.S.D. 25. *Ann. méd.-psychol.*, 117, 2, 3, 519-525, 1959.
- OSTFELD (A. M.), VISOTSKY (H.), ABOOD (L.) et LEBOVITZ (B. Z.). — Adrenochrome and schizophrenia. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 81, 256-263, 1959.
- PAGE (I. H.). — Serotonin (5-H.T.). *Physiol. Review*, 34, 563-588, 1954.
- PASSOUANT (P.). — Etude expérimentale des effets de la bulbo-capnine et du L.S.D. 25. *Concours médic.*, 79, 16, 1881, 1957.
- PASSOUANT-FONTAINE (Th.) et CADILHAC (J.). — L'action du L.S.D. 25 sur le comportement et sur les rythmes corticaux et rhinencéphaliques du chat chronique. *Réun. électro-encéphalographique européenne*, Londres, 24-26 mai 1958.
- PENNES (H. H.). — Clinical reactions of schizophrenics to sodium amytal, pervitin hydrochloride, mescaline, sulfate and d-lysergic acid. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 119, 2, 95-112, 1954.
- PERRAULT (M.) et CLAVEL (B.). — Sérotonine et antisérotonines. *Sem. Hôp., Paris, Thér.*, 33, 9, 810-812, 1957.
- — — Actualité de la sérotonine. *Sem. Hôp., Paris, Thér.*, 1957.
- PETRANTONI (S.), PERRIS (C.) et BONETTI (U.). — Osservazioni cliniche, biologiche ed elettroencefalografiche in soggetti schizofrenici dopo somministrazione di 5-idrossitriptamina. *Il Cervello*, 35, 2, 97-112, 1959.
- PHOTIADES (H.) et ANASTASOPOULOS. — Veränderung schizophrener Zustandsbilder durch L.S.D. 25. 2^e congrès mondial psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- PICHOT (P.). — L'emploi des tests mentaux en psychopathologie clinique : pharmacopsychologie et thérapeutique. *Bull. psychol.*, 10, 7, 414-425, 1957.
- PIERRE (R.). — Effets sur l'électro-encéphalogramme du lapin d'une intoxication chronique ou aiguë par la diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25). *C.R. Soc. Biol.*, 151, 698-701, 1957.
- Influence de la sérotonine, de dérivés de la phénothiazine, de stéroïdes, de tranquillisants sur l'électro-encéphalogramme du lapin intoxiqué par la diéthylamide de l'acide lysergique. *C.R. Soc. Biol.*, 151, 890-892, 1957, et 1135-1137, 1957.
- PLETSCHER (A.), SHORE (P. A.) et BRODIE (B. B.). — Serotonin release as a possible mechanism of reserpin action. *Science*, 122, 3165, 374-375, 1955.
- POLONI (A.). — Le variazioni dell'attività colinergica nel tessuto cerebrale per effetto della bulbo-capnine, mescalina e dietilamida dell'acido lisérgico. *Sist. Nerv.*, 3, 578, 1952.
- Sérotonine e schizofrenia. Rilievi sperimentali in favore dell'ipotesi di una tossicosi da 5-idrossitriptamina della schizofrenia. *Il Cervello*, 31, 3, 231-242, 1955.
- Sérotonine e schizofrenia. Osservazioni sulle interferenze fra l'azione

- della serotonina e della dietilamide dell'acido lisergico, mescalina e bulbocapnina nell'uomo e nell'animale. *Il Cervello*, 31, 4, 271-294, 1955.
- Serotonina e schizofrenia. Azione della serotonina, sola e associata ai barbiturici, alla dietilamide dell'acido lisergico, alla mescalina e alla bulbocapnina sul tracciato E.E.G. di schizofrenici, epilettici e altri ammalati di mente. *Il Cervello*, 31, 5, 355-382, 1955.
 - L'attività serotoninica del sistema nervoso centrale. *Il Cervello*, 32, 1, 36-40, 1956.
 - Modificazioni dell'attività serotoninica e colinergica cerebrale per effetto della somministrazione di serotonina, acetilcolina, dietilamide dell'acido lisergico, mescalina e bulbocapnina sole o associate. *Il Cervello*, 32, 2, 123-131, 1956.
 - Interazioni nella cavia fra gli effetti della clorpromazina e della reserpina e quelli degli schizogeni e della serotonina soli o associati. *Il Cervello*, 32, 5, 400-409, 1956.
 - et MAFFEZZONI (G.). — Le variazioni dell'attività colinergica del tessuto cerebrale per effetto della bulbocapnina, della mescalina e dell'L.S.D. *Sist. Nerv.*, 4, 578, 1952.
- PRIORI (R.). — Esperienze interiore e linguaggio nella « model psychosis » indotta da L.S.D. 25. *Lav. Neuropsichiat.*, 11, 21, 1, 209-224, 1957.
- PURPURA (D. P.). — Electrophysiological analysis of psychogenic drug action. I. Effect of L.S.D. 25 on specific afferent system in the cat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 2, 122-131, 1956.
- Electrophysiological analysis of psychogenic drug action. II. General nature of lysergic acid diethylamide (L.S.D.). Action on central synapses. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 72, 2, 132-143, 1956.
 - Mechanism of the inhibitory action of L.S.D. on cortical dendritic activity. *Am. N.Y. Acad.*, 66, 3, 515-536, 1957.
 - POOL (J. L.), RANSONOFF (J.), FRUMIN (M. J.) et HOUSEPIAN (E. M.). — Observations on evoked dendritic potentials of human cortex. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 9, 3, 453-459, 1957.
- RADOUCO THOMAS (C.). — Etat actuel de la psychopharmacologie expérimentale. *Méd. et Hyg.*, 17, 421, 30, 1959.
- RICHTER (D.). — *Schizophrenia. Somatic aspects*, 1 vol., VIII, 181 p., Pergamon Press, Londres, 1957.
- RINALDI (F.) et HIMWICH (H. E.). — Frenquel corrects certain cerebral electrographic changes. *Science*, 122, 198-199, 1955.
- — The cerebral electrographic changes induced by L.S.D. and mescaline are corrected by Frenquel. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 5, 424-432, 1955.
- RINKEL (M.). — Summary of papers on drug affecting behaviour. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 496-497, 1955.
- Biochemical reflection on the psychosis problem, in « Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry », par Cholden L. S., Grune and Stratton, New-York, 1956.
 - Pharmacodynamics of L.S.D. and mescaline. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 125, 3, 424-427, 1957.
 - DE SHON (J.), HYDE (R. W.) et SOLOMON (H. C.). — Experimental schizophreniclike symptoms. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 8, 572-578, 1952.
 - HYDE (R. W.) et SOLOMON (H. C.). — Experimental psychiatry. III. A chemical concept of psychosis. *Dis Nerv. Syst.*, 15, 3, 259-264, 1954.

- et SOLOMON (H. C.). — Experimental psychiatry. IV. Hallucinogens : Tools in experimental psychiatry. *Dis Nerv. Syst.*, 16, 229-232, 1955.
- SOLOMON (H. C.) et HOAGLAND (H.). — Experimental psychiatry. II. Clinical and physio-chemical observations in experimental psychosis. *Amer. J. Psychiat.*, 111, 881-895, 1955.
- RODNIGHT (H.) et Mc ILWAIN (H.). — Serotonin, lysergic acid diethylamide and mental states. *Brit. Med. J.*, 1, 108, 1956.
- ROTHLIN (E.). — Influence of ergot alkaloids and lysergic acid derivatives on an inherited behavior anomaly in mice. *19^e congrès intern. phys.*, Montréal, 1953.
- Organizacion y farmacologia del sistema nervioso vegetativo. *El Ateneo*, Buenos-Aires, 1953.
- Terapeutica con el cornezuelo de centeno, su origen y su evolucion. *Acta Cient. Venezol.*, 4, 42, 1953.
- Pharmacology of lysergic acid diethylamide and some of its related compounds. *J. Pharmacy a. Pharmacol.*, 9, 569-587, 1957.
- Lysergic acid diethylamide and related substances. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66, 668-676, 1957.
- Ueber Grundlagen der Psychopharmakologie. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wschaften.*, 15, 4-5, 256-266, 1959.
- et CERLETTI (A.). — Ueber einige pharmakologische Untersuchungen an Mäusen mit congenitaler Drehsucht. *Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 10, 319-327, 1952.
- Pharmacology of L.S.D. 25 in « Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry », par L. S. Cholden, Grune and Stratton, New-York, 1956, p. 1-7.
- KONZETT (H.), SCHALCH (W. R.) et TAESCHLER (M.). — Zentrale vegetative L.S.D. Effekte. *Experientia*, 12, 154, 1956.
- et FANCHAMPS (A.). — Quelques développements récents de la pharmacologie de l'ergot de seigle. *Rev. Pathol. Gén.*, 55, 1427, 1955.
- ROUBICEK (J.). — Experimentalni psychosy. *Univ. Carolina Med. Suppl.* 2, 241-253, 1956.
- Similarities and dissimilarities between schizophrenia and experimental psychosis produced by L.S.D. 25. *2^e congrès mondial de psychiatrie*, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- et SRNEC (J.). — Experimentalni psychosa vyvolana. L.S.D. *Casop. Lek. Cesk.*, 94, 189-195, 1955.
- ROVETTA (P.). — Effect of mescaline and L.S.D. on evoked responses especially of the optic system of the cat. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 8, 4, 15-24, 1956.
- RUBIN (L. S.). — The psychopharmacology of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). *Psychol. Bull.*, 54, 6, 479-489, 1957.
- RUIZ-OGARA (C.), MARTI-TUSQUETS (J. L.) et GONZALEZ-MONCLUS (E.). — Psicosis lisergica. *Rev. Psiquiat. Psicol. Med.*, 2, 6, 566-590, 1956.
- SACCHI (U.), BONAMINI (F.), DOLCE (G.) et GARELLO (L.). — Dietilamide dell'acido lisergico e catalessia da 5-idrossitriptamina nel cane. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 31, 665-667, 1955.
- SALVATORE (S.) et HYDE (R.). — Progression of effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D.). *Arch. Neurol. Psychiat.*, 76, 1, 50-59, 1956.
- SANDISON (R. A.). — Psychological aspects of the L.S.D. treatment of the neuroses. *J. Ment. Sci.*, 100, 419, 508-515, 1954.

- L.S.D. treatment for psychoneurosis. Lysergic acid diethylamide for release of repression. *Nurs. Mirror*, Londres, 100, 1529, 1955.
- The clinical uses of lysergic acid diethylamide, in « Lysergic acid diethylamid and mescaline in experimental psychiatry », par L. S. Cholden, Grune and Stratton, New-York, 1956, p. 27-34.
- SPENCER (A. M.) et WHITELOW (J. D. A.). — The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J. Ment. Sci.*, 100, 491-507, 1954.
- et WHITELOW (J. D. A.). — Further studies in the therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. *J. Ment. Sci.*, 103, 431, 332-343, 1957.
- SANGUINETI (I.), NEGRI (V. U.) et LARRICCHIA (R.). — Ritmi elettrici cerebrali dopo somministrazione di mescalina e di acido lisergico (L.S.D. 25) in malati di mente. *Riv. Sper. Freniat.*, 79, 6, 771-797, 1955.
- ZAPPAROLI (G. C.) et LARRICCHIA (R.). — Studio clinico-biologico delle reazioni indotte del solfate di mescalina e dell'acido lisergico (L.S.D. 25) in malati di mente. *Riv. Sper. Freniat.*, 80, 4, 887-918, 1956.
- SAURI (J. J.) et DE ONORATO (A. C.). — Las esquizofrenias y la dietilamida del acido d. lisergico (L.S.D. 25). I. Variaciones del estado de animo. *Acta Neuropsiquiat. Argent.*, 1, 5, 469-476, 1955.
- SAVAGE (C.). — Lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) clinical psychological study. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 12, 896-900, 1952.
- The L.S.D. psychosis, in « Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry », par L. S. Cholden, Grune and Stratton, New-York, 1956, p. 35-43.
- Studies with Niacine and L.S.D. *Ibidem*.
- Variations in ego feeling induced by d. lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25). *Psychoanalyt. Rev.*, 42, 1-16, 1955.
- et CHOLDEN (L. S.). — Schizophrenia and the model psychoses. *J. Clin. Exper. Psychop.*, 17, 4, 405-413, 1956.
- SCHNEIDER (P. B.). — Recherches expérimentales et cliniques avec les alcaloïdes déhydrogénés de l'ergot de seigle. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 283, 1950.
- SCHULLER (E.). — Pharmacologie de la substance réticulée. *Presse méd.*, 67, 29, 1195-1198, 1959, et 67, 30, 1139-1142, 1959.
- SCHWARZ (B. E.), BICKFORD (R. G.), MULDER (D. W.) et ROME (H. P.). — Mescaline and L.S.D. 25 in activation of temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 6, 4, 275-280, 1956.
- et ROME (H. P.). — Reversibility of induced psychoses with chlorpromazine. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 30, 407-417, 1955.
- SEM-JACOBSEN (C. W.) et PETERSEN (M. C.). — Effects of mescaline, L.S.D. 25 and adrenochrome on depth electrograms in man. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 579-587, 1956.
- WAKIM (K. G.), BICKFORD (R. G.) et LICHTENHELD (F. R.). — Behavioral and electroencephalographic effects of hallucinogenic drugs. Changes in cats on intraventricular injection. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 1, 83-90, 1956.
- SEM-JACOBSEN (C. W.). — Depth electrographic studies of the activity in the human brain and the effect of some drugs (including mescaline, L.S.D. 25 and chlorpromazine). *Congrès européen électro-encéphalographique*, Londres, 24-26 mai 1956.

- SHAW (E. N.) et WOOLLEY (D. W.). — Some serotonin like activities of lysergic acid diethylamide. *Science*, 124, 3165, 121-122, 1956.
- — Methylserotonin as potent antimetabolites and serotonin active both in vitro and in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 116, 164-176, 1956.
- — Pharmacological properties and some antimetabolites of serotonin having denusually high activity on isolated tissues. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 111, 43-53, 1954.
- SHORE (P. A.), SILVER (S. L.) et BRODIE (B. B.). — Interaction of serotonin and lysergic acid diethylamide (L.S.D.) in the central nervous system. *Experientia*, 11, 272-273, 1955.
- — et BRODIE (B. B.). — Interaction of reserpine, serotonin and lysergic acid diethylamide in brain. *Science*, 122, 3163, 284-285, 1955.
- SIDMAN (M.). — Behavioral pharmacology. *Psychopharmacologia*, 1, 1, 1-19, 1959.
- SILVERSTEIN (A. B.) et KLEE (G. D.). — Effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D. 25) on intellectual functions. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 80, 4, 477-480, 1958.
- SJOERDSMA (A.), KORNETSKY (C.) et EVARTS (E. V.). — Lysergic acid diethylamide in patients with excess serotonin. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75, 5, 488-492, 1956.
- SLATER (J. H.), DAVIS (K. H.), LEARY (D. E.) et BOYD (E. S.). — The action of serotonin and lysergic acid diethylamide on spinal reflexes. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 113, 48, 1955.
- MORIMOTO (K.) et HYDE (R. W.). — Effect of group experimentation on the apparition of the symptoms by L.S.D. 25. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 125, 2, 312-315, 1957.
- SLOANE (B.) et DOUST (J. W. L.). — Psychophysiological investigations in experimental psychoses, results of the exhibition of d. lysergic acid diethylamide to psychiatric patients. *J. Ment. Sci.*, 100, 1, 129-144, 1954.
- SLOCOMBE (A. G.). — Effects of lysergic acid diethylamide and related amines on the electrical activity of the rat brain. *Fed. Proc.*, 15, 172, 1956.
- SMITH (K.) et MOODY (A. C.). — Schizophrenia and the siamese fighting fish. *Dis. Nerv. Syst.*, 17, 10, 327-328, 1956.
- SMORTO (G.), CORRAO (F.) et PAGANO (M.). — Sulle modificazioni psicopatologiche indotte dell'acido lisergico dietilamide. *Il Pisani*, 69, 1, 39, 1955.
- SOKOLOFF (L.), PERLIN (S.), KORNETSKY (C.) et KETY (S. S.). — Effects of lysergic acid diethylamide on cerebral circulation and metabolism in man. *Fed. Proc.*, 15, 174, 1956.
- SOLE SAGARRA (J.). — Realidad clinica de los formas de psicosis endogenes de Kleist-Leonhard. *Rev. Neuro-Psiquiat.*, Lima, 21, 4, 594-605, 1958.
- SOLMS (H.). — Lysergsäure-diäthylamid (L.A.E.), ein neues stark Sedativ wirkendes Psychoticum aus dem Mutterkorn. *Schweiz. Med. Wschr.*, 83, 15, 356-360, 1953.
- Lysergsäure Monoäthylamid (L.A.E.), ein neuartiges Psychoticum mit sedativer Wirkung aus dem Mutterkorn. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 73, 440-444, 1954.
- Psychoses provoquées artificiellement (leur importance dans les recherches récentes sur la schizophrénie). *Méd. Hyg.*, 12, 260, 51-53, 1954.
- Chemische Struktur und Psychose bei Lysergsäurederivaten. *Praxis*, 45, 32, 746-749, 1956.

- Relationship between clinical structure and psychoses with the use of psychotoxic substances. *J. Clin. Exper. Psychop.*, 17, 4, 429-433, 1956.
- STOLL (W. A.). — Lysergsäure diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 60, 1-2, 279-320, 1947.
- Psychische Wirkung eines Mutterkornstoffe in ungewöhnlich schwacher Dosierung. *Schweiz. Med. Wschr.*, 79, 110, 1949.
- L.S.D. (Lysergsäure diäthylamid) als Rauschmittel. *Deutsche Med. Wschr.*, 78, 1449, 1953.
- Rorschach-Versuche unter Lysergsäure diäthylamidwirkung. *Rorschachiana*, 1, 3, 249-270, 1952.
- La estructura de los alcaloides del cornezuelo de centeno. *Analecta Sandoz*, 1-26, 1954.
- STOLL (A.) et HOFMANN (A.). — Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus der Ergobasins. *Helvet. Chim. Acta*, 26, 944-945, 1943.
- RUTSCHMANN (J.) et HOFMANN (A.). — Ueber die Synthese von 14 C. Diäthylamid und 14 C. Lysergsäure diäthylamid. *Helvet. Chim. Acta*, 37, 820, 1954.
- SUPEK (Z.) et MILKOVIC (S.). — Pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *Lancet*, 269, 562, 1955.
- SUTTER (J.-M.) et PÉLICIER (Y.). — Les substances hallucinogènes. *Encycl. Méd. Chirurg. Psychiatrie*, t. 1, 376, 30, F 10, 1-10.
- Les substances hallucinogènes. *Algérie médicale*, 63, 2, 169-185, 1959.
- SZARA (S.). — The comparison of the psychotic effect of tryptamine-derivatives with the effects of mescaline and L.S.D. 25 in self-experiments. *Symposium sur les substances psychotropes*, Milan, 9-11 mai 1957.
- TAESCHLER (M.). — Serotonin blocking effect and some central actions of lysergic acid derivatives. 20^e congrès intern. physiol., Bruxelles, 1956.
- et CERLETTI (A.). — Some observations on the interaction of reserpin and lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 120, 2, 179-183, 1957.
- TAIBI (G.). — In tema di psicosi postoperatorie. *Il Lav Neuropsichiat.*, 13, 24, 3, 483-498, 1959.
- TALLAFERRO (A.). — Mescalina y L.S.D. 25. Experiencias. Valor Terapeutico en Psiquiatria. *Thèse*, 229 p., Buenos-Aires, 1956.
- TELLEZ (A.). — Psicosis experimental con acido lisergico. *Rev. Chilena Neuro-Psiquiat.*, 3, 2, 289-301, 1954.
- et PAEZ (G.). — Efectos experimentales del L.S.D. 25 sobre ciertas funciones vegetativas, neurologicas y psicomotores en el hombre. *Thèse inédite*, 1953.
- THOMPSON (R. H. S.), TICKNER (A.) et WEBSTER (G. R.). — Cholinesterase inhibition by lysergic acid diethylamide. *Biochem. J.*, 58, 19, 1954.
- THUILLIER (G.), RUMPF (P.), NAKAJIMA (H.) et THUILLIER (J.). — Quelques nouveaux amides de l'acide n-méthyl-tétrahydro-1-2-5-6-pyridine-carboxylique-3 agissant sur le système nerveux central. *C.R. Acad. Sci.*, 244, 1791, 1957.
- BURGER (A.) et MOUILLE (P.). — Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la souris par l'amino-dipropionitrile (souris tournantes). *C.R. Soc. Biol.*, 147, 1052, 1953.

- Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la souris par l'amino-dipropionitrile. *Experientia*, 223, 1954.
- NAKAJIMA (H.), WIDLOCHER (D.), RUMPF (P.) et THUILLIER (G.). — Structure clinique et activité de drogues psychopathogènes. Etude pharmacologique et clinique de nouveaux composés organiques, analogues, structuraux, simplifiés du L.S.D. 25. 2^e congrès mondial psychiatrie, Zurich, 1^{er}-7 septembre 1957.
- TISSOT (R.). — Essai d'interprétation neurophysiologique et pharmacologique de quelques thérapeutiques psychiatriques modernes. *Méd. Hyg.*, 17, 439, 443-445, 1959.
- TONINI (G.). — Particolari aspetti delle azioni centrale delle amidi dell'acido lisergico e delle 5-idrossitriptamine. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 31, 768, 1955.
- Importanza dei fattori psicopatologici e del dosaggio nel decorso delle psicosi sperimentali. *Riv. Sper. Freniatria*, 81, 2, 500-504, 1957.
- I derivati amidici dell'acido lisergico e la mescalina nella psicodiagnostica e nelle psicoterapia. *Riv. Sper. Freniat.*, 81, 2, 488-490, 1957.
- et MONTANARI (C.). — Effects of experimentally induced psychoses on artistic expression. *Confin. Neurol.*, 15, 4, 225-239, 1955.
- Effetti psichici della monoetilamide dell'acido lisergico (L.A.E. 32). *Giorn. Psichiat. Neurop.*, 83, 355-357, 1955.
- TURNER (W. J.). — The effect of L.S.D. on *Betta splendens*. *Dis. Nerv. Syst.*, 17, 6, 193-197, 1956.
- MERLIS (S.) et CARL (A.). — Theories of indoles in schizophrenogenesis. *Amer. J. Psychiat.*, 112, 466, 1955.
- Chemotherapeutic trials in psychosis. III. 2-Brom-d-lysergie acid diethylamide (B.O.L. 148). *Amer. J. Psychiat.*, 114, 8, 751-752, 1958.
- VERDEAUX (G.) et MARTY (R.). — Action sur l'électro-encéphalographie de substances pharmacodynamiques d'intérêt clinique. *Rev. Neurol.*, 91, 6, 405-427, 1954.
- VOGT (M.), GUNN (C. G.) et SAWYER (C. H.). — EEGraphic effects of intraventricular 5-H.T. and L.S.D. in the cat. *Neurol.*, 7, 559-566, 1957.
- VOTAVA (L.). — Etudes de la pharmacologie des cyclo-alkylamides de l'acide d-lysergique. *Arch. Intern. Pharmacod. Therap.*, 115, 1-2, 114-130, 1958.
- WALTHER-BUEL (H.). — Ueber Pharmakopsychiatrie. *Schweiz. Med. Wschs.*, 21, 438, 483-487, 1953.
- Points de vue généraux en psychopharmacologie. *Méd. Hyg.*, 17, 421, 80, 1959.
- WEINSCHENK (C.). — *Das unmittelbare Gedächtnis als selbständige Funktion*. 1 vol., 96 p., Hogrefe, Göttingen, 1955.
- WEINTRAUB (W.), SILVERSTEIN (A. B.) et KLEE (G. D.). — The effect of lysergie acid diethylamide on the process of association. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 128, 5, 409-414, 1959.
- WEISS (B.), ABRAMSON (H.-A.) et BARON (M.-O.). — Lysergie acid diethylamide (L.S.D. 25). *Arch. Neurol. Psychiat.*, 80, 3, 345-350, 1958.
- WEYL (B.). — Versuch einer psychopathologischen Analyse der L.S.D. Wirkung. *Diss. inaugurale Univ.*, Fribourg-en-Brisgau, 1951.

- WICKLER (A.). — Mechanisms of action of drugs that modified personality function. *Amer. J. Psychiat.*, 108, 590, 1952.
- *The relation of psychiatry to pharmacology*, 1 vol., VIII, 222 p., Williams and Wilkins edit., Baltimore, 1957.
- WIDLOCHER (D.). — Le diéthylamide de l'acide lysergique. Etude de psychologie expérimentale. *Thèse*, Paris, n° 670, 248 p. dactyl., 1957.
- NAKAJIMA (H.) et THUILLIER (J.). — Action des monoéthylamide (L.A.E.) et diéthylamide (L.S.D.) de l'acide lysergique sur le comportement de la souris tournante provoquée par l'iminodipropionamide. *C.R. Soc. Biol.*, 4, 668, 1957.
- WINTER (C. A.) et FLATAKA (L.). — Effects of lysergic acid diethylamide upon performance of trained rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 92, 285-289, 1956.
- WITT (P. N.). — D-Lysergsäure-diäthylamid (L.S.D. 25) in Spinnentest. *Experientia*, 7, 310-313, 1951.
- WOOLLEY (D. W.). — Production of abnormal (psychotic) behavior in mice with lysergic acid diethylamide and its partial prevention with cholinergic drugs and serotonin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 41, 338-344, 1955.
- et SHAW (E.). — A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 40, 228-231, 1954.
- — — Some neurophysiological aspects of serotonin. *Brit. Med. J.*, 2, 122-126, 1954.
- — — Antimetabolites of serotonin. *J. Biol. Chem.*, 203, 69, 1953.
- YAMADA (T.), TSUNODA (T.) et TAKASHINA (K.). — Accentuation de l'effet du L.S.D. 25 par des antihistaminiques. *Folia Psychiat. Neurol. Japonica*, 11, 266-273, 1957.
- et TAKUMI (A.). — Histamine effect upon the symptoms of L.S.D. 25 intoxication. *Folia Psychiat. Neurol. Japonica*, 10, 2, 163-172, 1956.
- ZAMBRANO (M. G.). — Fenomenologia de la intoxicacion experimental con la L.S.D. 25 en la psicosis maniaco-depresiva. *Thèse*, Lima, 1956.
- ZARA (E.) et BELSANTI (R.). — Sulla frequente possibilità della reazione della barra in ammalati schizofrenici. *Folia Psychiatrica*, 2, 2, 151-158, 1959.
- ZEHNDER (K.) et CERLETTI (A.). — Hemmung der Menschenserum-Pseudocholesterase durch Lysergsäure diäthylamid und 2-Brom-Lysergsäure diäthylamid. *Helvet. Physiol. Acta*, 14, 264, 1956.
-