

## CLASSIFICATION ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUE DES STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

### II. Action des stimulants hallucinogènes, psychotoniques, analeptiques sur les mécanismes d'éveil et de détente

*With Summary*

PAR

MARCEL MONNIER ET P. KRUPP

(En collaboration avec S. GRABER)

*(Travail reçu le 21-1-1966).*

Dans un précédent travail nous avons examiné l'action stimulante des médiateurs chimiques sympathico-mimétiques, parasympathico-mimétiques, ainsi que des neurohumeurs sérotoniques sur le système nerveux central (MONNIER, 1960). Cette analyse préliminaire était nécessaire pour comprendre les actions des stimulants centraux.

Nous examinerons ici l'influence des stimulants sur les systèmes afférents non spécifiques et sur les mécanismes d'éveil qui en dépendent. Les systèmes afférents non spécifiques, alimentés par des collatérales des systèmes afférents spécifiques (*Lemniscus medialis* par exemple) sont constitués par des chaînes polysynaptiques de neurones; ils montent dans le système réticulaire du tronc cérébral jusqu'au diencéphale, d'où ils se projettent sur l'écorce cérébrale de façon diffuse. Ils modifient son activité électrique en même temps qu'ils influencent le comportement. Nous analyserons aussi le rôle encore peu étudié du système intralaminaire de détente du thalamus médian au cours de la stimulation chimique. En plus de ces systèmes méso-diencéphaliques classiques, nous considérerons l'influence des mécanismes d'éveil corticaux (cholinergiques) et paléocorticaux (hippocampe).

La manifestation commune de tous les stimulants, quelque soit leur

mécanisme d'action, est le *syndrome électrographique d'éveil*, caractérisé par une désynchronisation des activités électriques du néocortex et aussi, chez le lapin surtout, par une synchronisation-accélération des activités du paléocortex et du mésodiencephale. Ce syndrome est engendré aussi bien par stimulation du système réticulaire d'éveil classique, que par une excitation de l'appareil cholinergique du néocortex ou du paléocortex.

Nous classerons provisoirement les stimulants examinés du système nerveux central en trois catégories selon leurs propriétés pharmacologiques : Chaque catégorie peut être subdivisée encore selon le degré d'action ergotrope, sympathico-mimétique des stimulants (TABLEAU I).

TABLE I

*Classification des stimulants centraux selon leurs propriétés fonctionnelles*

*S. hallucinogènes*

a) <i>ergotropes</i>	Adrénochrome (5) Bufoténine (1) Cocaine (12,5) LSD 25 (Dyléside Sandoz 0,003) Mescaline (25)
b) <i>faiblement ergotropes</i>	Psilocybine (2)

*S. psychotoniques*

a) <i>fortement ergotropes</i>	Amphétamine (Benzedrine; 1) Metamphétamine (Pervitine; 0,8)
b) <i>faiblement ergotropes</i>	Méthylphénidate (Ritaline; 5) Dériv. xanthin (Caféine; 25)

*S. analeptiques*

a) <i>faiblement ergotropes et convulsivants</i>	Nikéthamide (Coramine; 45) Levallorphan (10)
b) <i>fortement convulsivants</i>	P-Tetrazol (Cardiazol; 2) Picrotoxine (0,4) Strychnine (0,15)

Les chiffres correspondent à la dose en mg kg i.v.

Nous tenons à remercier ici la Direction de F. Hoffmann-La Roche AG, Bâle, qui a subventionné ce travail. Nous remercions, également les Directions des Laboratoires scientifiques de Ciba, Geigy et Hoffmann-La Roche AG, (Bâle), Labaz (Bruxelles) et Sandoz AG (Bâle), qui ont mis les produits à notre disposition.

1) *Stimulants hallucinogènes*, appelés aussi psychoto-mimétiques parce qu'ils miment certaines psychoses fonctionnelles (LSD 25, Mescaline, Bufoténine, Psilocybine).

2) *Stimulants psychotoniques* à effets essentiellement psychomoteurs. On peut les subdiviser en stimulants psychotoniques fortement ergotropes, tels que Amphétamine, Métamphétamine et en stimulants psychotoniques faiblement ergotropes tels que Méthylphénidate (Ritaline) et les dérivés xanthiniques (Caféine).

3) *Stimulants analeptiques*. Ils exercent, à doses modérées, une action tonique indirecte sur le système nerveux central en activant la circulation et la respiration. On leur reconnaît en outre une action directe sur certains systèmes cérébraux. Nous les subdiviserons en stimulants analeptiques faiblement ergotropes et peu convulsivants, qui s'apparentent aux psychotoniques, comme la Nikéthamide (Coramine), le Lévallorphan, et en stimulants convulsivants classiques [Tétrazol (Cardiazol), Strychnine, Picrotoxine]. Nous ne traiterons ici que de l'action des analeptiques à faibles doses non convulsivantes.

Nous montrerons qu'il est possible d'établir une classification électro-physiologique des stimulants centraux, selon leur action sur les systèmes d'éveil et de détente déterminée par des critères électrophysiologiques.

## MÉTHODE

Dans toutes nos expériences nous avons utilisé une méthode stéréotaxique permettant la stimulation électrique des principales structures corticales et subcorticales, ainsi que la dérivation simultanée de leurs activités chez le lapin non narcotisé (MONNIER et GANGLOFF, 1960). Cette méthode nous a permis d'analyser l'action topique des drogues sur le cerveau en nous fondant sur les paramètres suivants :

1) Comportement viscéral et somatique de l'animal. — 2) Fréquence respiratoire et cardiaque. — 3) Activité électrique spontanée du cerveau intact (EEG) et du « cerveau isolé ». — 4) Réactions d'éveil à la stimulation sensorielle (claquement de mains, son audiométrique 512 ou 2048 sec, présence humaine) ou à la stimulation à haute fréquence (150 c/s) du système réticulaire mésencéphalique ou de l'hypothalamus postéro-latéral. — 5) Amplitude des réponses induites dans le cortex par stimulation à basse fréquence (3 c/s) de la formation réticulée mésencéphalique, du thalamus médian (système intralaminaire) et du rhinencéphale dorsal (hippocampe). L'analyse détaillée de ces potentiels

évoqués a été effectuée au moyen d'un oscillographe cathodique Cossor à double faisceaux.

L'activité électrique spontanée du cerveau intact et du « cerveau isolé », les réactions d'éveil, les potentiels évoqués ainsi que les variations de la fréquence cardiaque et respiratoire ont été enregistrés sur papier au moyen d'un électroencéphalogramme de Schwarzer à 16 canaux. Ces techniques ont été décrites en détail dans le premier travail de cette série. Les drogues à examiner ont été injectées par voie intraveineuse aux doses figurant sur la table I. Leur action sur les paramètres susmentionnés 30 et 60 minutes après l'injection a été comparée à l'état antérieur.

### RÉSULTATS

Nous avons résumé les principaux résultats de nos observations sur la table II. Nous les exposerons à la lueur des divers paramètres.

TABLE II. Action des stimulants sur les divers paramètres des activités cérébrales chez le lapin

DROGUES			HALLUCINOGENES					PSYCHOTONIQ.			ANALEPTIQUES							
			LSD	Mescaline	Adrenochr.	Cocaine	Bufoténine	Psilocybine	Amphétam.	Métamphét.	Catéine	Ritaline	Coramine	Levallorph.	Cardiazol	Strychnine	Picrotoxine	
Comportement somat. viscer.	EPG		↑	(↑)	↑	↑	↑	↑	↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	↑		
	ECG		(↑)	(↓)	(↓)	↓	(↓)	↓	↓	↓	(↑)	(↑)	(↑)	↓	↓	↓		
	Comportement		↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	↑	↑	↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	↑	↑		
Syndrome EEO d'éveil	Cerveau intact	Cortex	D	D	(D)	∅	D	D	D	D	(D)	(∅)	(∅)	∅	(∅)	(∅)		
		Subcort.	S <sup>Δ</sup>	D	S	(S)	S	(D)	S	S	(D)	S	(D)	(S)	(S)	(S)	S	
	Cerveau isolé	Cortex	0	(D)	(D)	(D)	(D)	D	(D)	D	(D)	(D)	(D)	(D)	(D)	0	0	
		Subcort.	0	S	(S)	S	(S)	(S)	S	S	S	(S)	(S)	(S)	(S)	(S)	(S)	
Réact. prox. d'éveil	Stim. sensorielles		↑	↑	(↑)	(↑)	(↑)	↑	(↑)	↑	(↑)	0	↑	↑	∅	(↑)	(↑)	
	Stim. S.rétic. més. 150 c/s		↑	↑	(↑)	(↑)	(↑)	0	↑	↑	∅	∅	(↑)	(↑)	0	∅	∅	
	Stim. Hypothal. 150 c/s		(↑)	↑	(↑)	(↑)	∅	0	↑	↑	∅	∅	(↑)	(↑)	0	∅	∅	
Pot. cortic. évoqués	Stim. S.rétic. més. 3 c/s		↑	(↑)	↑	(↑)	(↑)	↓	(↑)	(↑)	∅	∅	↑	↑	0	0	(↑)	
	Stim. Thal. méd. 3 c/s	1 <sup>ere</sup> rép	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	0	(↑)	(↑)	∅	0	(↑)	(↑)	0	0	∅	
		2 <sup>e</sup> rép	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Stim. Hippocampe 3 c/s		↑	(↑)	(↑)	∅	∅	↓	∅	∅	(↑)	∅	∅	∅	∅	∅	∅		
Nombre de cas			12	10	12	9	5	9	10	5	12	7	9	10	7	7	5	129

↑ Excitation

↓ Inhibition

↑↓ Excitation initiale puis inhibition

↓↑ Inhibition initiale puis excitation

0 Action nulle ou minime (∅)

(↑) Action faible

D Desynchronisation

S Synchronisation

Δ Décharges

∞ Ondes lentes

A. Action des stimulants sur le comportement somato-viscéral et sur l'activité électrique spontanée du cerveau intact (FIG. 1)

Tous les stimulants examinés activent le comportement somatique de l'animal et l'activité électrique de son cerveau à la manière d'une réaction d'éveil (arousal reaction). Cette activation que nous appellerons *syndrome électrographique d'éveil* se caractérise par une désynchronisation, surtout dans les aires motrices et sensibles du néocortex (low voltage, fast waves activity). Simultanément apparaît dans le paléocortex (hippocampe), le thalamus et même dans la formation réticulée mésencéphalique, surtout chez le lapin, une activité synchronisée, sous forme d'un rythme de base accentué et légèrement accéléré (de 4-5 à 5-6/sec). En plus de ces effets généraux, on peut reconnaître à tel ou tel stimulant une action spéciale sur le comportement ou sur l'activité électrique spontanée du cerveau :

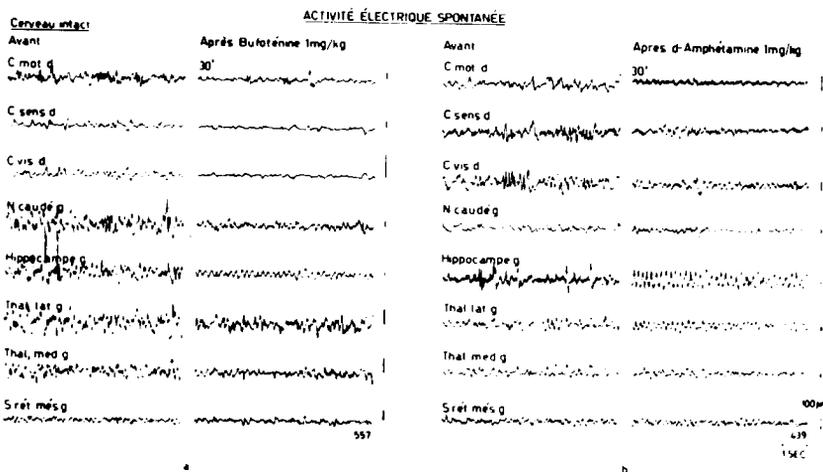


FIG. 1

Action des stimulants sur l'activité électrique spontanée du cerveau intact. a) Bufoténine 1 mg/kg i.v. b) Amphétamine 1 mg/kg i.v.

Parmi les *stimulants hallucinogènes* LSD 25 active le plus intensément le comportement somatique, sous forme d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Simultanément, on observe dans la sphère végétative, un syndrome ergotrope avec mydriase, tachycardie légère et tachypnée; à ce tableau s'ajoute souvent de l'hypersalivation. L'électrogramme se caractérise par une désynchronisation très prononcée de l'activité néocorticale et par une synchronisation du paléocortex et du méso-dien-

céphale. Une heure après l'injection, la désynchronisation s'étend à l'ensemble du cerveau; elle prédomine même dans le paléocortex et le subcortex, où apparaissent en outre des décharges de type hippocampique. (TISSOT et MONNIER 1958b).

La Bufoténine tend aussi à désynchroniser l'ensemble du cerveau comme LSD, pendant la première demi-heure. Les autres stimulants hallucinogènes (Mescaline, Adrénochrome, Cocaine), et dans une moindre mesure la Psilocybine, activent peu le comportement somatique; ils accentuent toutefois la réactivité motrice aux stimuli sensoriels (bruits, présence humaine). Dans la sphère végétative, on observe une bradycardie vraisemblablement compensatrice et une hyperpnée transitoire. Sur l'électro-encéphalogramme, la Mescaline, Bufoténine, Psilocybine reproduisent le syndrome d'éveil: désynchronisation et disparition des activités fusiformes (spindles) dans le néocortex, synchronisation dans le paléocortex et subcortex. Ces modifications sont moins prononcées après Adrénochrome. La Cocaine engendre, en plus du syndrome d'éveil classique, des rythmes lents épisodiques (2-3 c/s) dans le cortex.

Les *stimulants psychotoniques* comme l'Amphétamine, la Métamphétamine activent la psychomotricité spontanée de l'animal et le rendent hyperexcitable à l'égard des stimuli extérieurs. On retrouve chez eux un syndrome végétatif ergotrope discret: légère mydriase, tachypnée. L'électro-encéphalogramme montre un syndrome d'éveil classique, parfois même avec tendance à la désynchronisation généralisée comme après LSD.

La Caféine et la Ritaline, plus faiblement ergotropes, excitent moins le comportement somatique. L'augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire reste faible et fugace. Le syndrome électrographique d'éveil est net, avec quelques décharges initiales de type hippocampique (Caféine). On observe également peu après l'injection quelques brefs épisodes de rythmes lents fusiformes (4-5 c/s) dans le cortex et subcortex (Ritaline). Par ce symptôme l'action de ces stimulants psychotoniques se rapproche de celle de la Cocaine d'une part, et des analeptiques, d'autre part.

Les *analeptiques* peu convulsivants modifient moins le comportement et l'activité électrique cérébrale que les stimulants hallucinogènes ou psychotoniques. La Nikéthamide (Coramine) et le Lévallorphanne activent encore le comportement somato-viscéral dans un sens ergotrope, mais leur influence électrographique reste faible. Le Lévallorphanne développe dans le néocortex une activité transitoire, du type « high voltage, slow waves », qui fait place au syndrome d'éveil classique après 5-8 minutes. Quant à la *Coramine*, elle désynchronise faiblement l'activité

néocorticale, mais la production de fuseaux (spindles) persiste; les principales modifications s'observent dans le paléocortex moins dans le sens de la synchronisation classique, que sous forme d'un rythme plus rapide, à éléments aigus; parfois aussi apparaissent de bref épisodes d'un rythme lent fusiforme (4-5 c s).

Les *analeptiques convulsivants* (l'étrazol, Strychnine, Picrotoxine), même à doses non convulsivantes, engendrent une hyperexcitabilité neuromusculaire avec bradycardie légère et hyperpnée plus prononcées après Picrotoxine. Le tableau électrographique commun à toutes ces substances comporte des épisodes de rythme lent, ample et fusiforme (4-5 c s), surtout dans le néocortex, sur fond d'activité désynchronisée. Le paléocortex présente, comme après Lévallorphane et Coramine, des activités rythmiques plus rapides, à éléments aigus. Ce symptôme peut prélude à des décharges spontanées de l'hippocampe. Après une heure, le syndrome électrographique d'éveil persiste, ainsi que l'activité accélérée de l'hippocampe.

## B. Mécanismes d'action des stimulants

### 1) Action sur le « cerveau isolé » (FIG. 2).

Les ablations par coupe transversale à différents niveaux du tronc cérébral permettent de localiser approximativement le segment dans

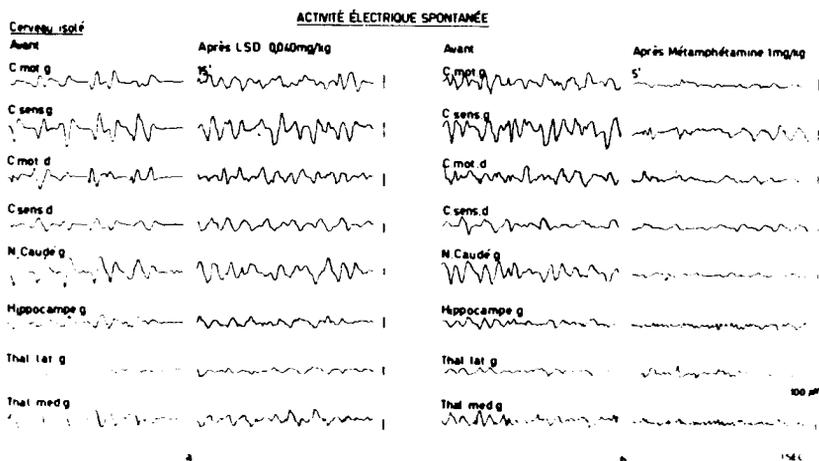


FIG. 2

Action des stimulants sur l'activité électrique spontanée du « cerveau isolé ».

LSD 0,040 mg kg (a) n'active pas le cerveau isolé, contrairement à la Métamphétamine 1 mg kg (b).

lequel une drogue exerce son action maximum. Ainsi, lorsqu'un effet stimulant, encore présent sur l'« encéphale isolé » disparaît après section mésencéphalique, on en conclut qu'il a son origine surtout au niveau du pont et du bulbe. Par contre, s'il se produit encore sur le « cerveau isolé », on en conclut qu'il a en outre un impact méso-diencephalo-cortical.

Nos expériences ont précisé que la plupart des stimulants agissent encore dans une certaine mesure sur le méso-diencephale, même ceux qui ne paraissent agir que sur le bulbe et le pont. Il existe toutefois quelques différences selon la drogue à l'intérieur d'un même groupe.

Ainsi, les activités lentes, de haut voltage, entrecoupées de fuseaux (spindles) nombreux comme on les observe après décérébration intercolliculaire, sont modifiées de façon différente par les divers stimulants. Parmi les *hallucinogènes* LSD n'exerce pas d'action sur le cerveau isolé. Par contre, la Mescaline, l'Adrénochrome, la Cocaine et la Psilocybine désynchronisent légèrement l'activité corticale et réduisent l'abondance des « spindles », cependant qu'elles synchronisent l'activité de l'hippocampe et du thalamus. La Bufoténine agit dans le même sens sur ces structures, mais plus discrètement. Les stimulants *psychotoniques* fortement ergotropes modifient également l'activité du cerveau isolé dans le sens d'un syndrome d'éveil (Métamphétamine). La Caféine abolit le rythme lent et les fuseaux au niveau du cortex; elle synchronise l'activité de l'hippocampe et du thalamus plus intensément que sur le cerveau intact. La Ritaline engendre par contre un syndrome d'éveil plus faible sur le cerveau isolé. Il en va de même des *analeptiques* (Coramine et Levallorphane) dont l'action d'éveil sur le cerveau isolé n'est que transitoire. Quant aux *analeptiques convulsivogènes* (Cardiazol, Strychnine, Picrotoxine) leur action d'éveil sur le cerveau isolé n'est pas nette; tout au plus observe-t-on quelques épisodes de rythmes lents (4-5 c/s) et quelques décharges dans le paléocortex hippocampique.

## 2) Action sur les systèmes d'éveil et de détente du mésodiencephale.

Du point de vue neurophysiologique on distingue, parmi les modifications de l'activité électrique du cerveau, d'une part, le *syndrome électrographique d'éveil* caractéristique de l'activité spontanée, déjà décrite antérieurement, et d'autre part, les *réactions d'éveil provoquées* par stimulation sensorielle, par stimulation du système réticulaire mésencéphalique, ou par stimulation de l'hypothalamus postéro-latéral.

a) *Action des stimulants sur la réaction d'éveil à l'excitation sensorielle* (FIG. 3a). Une réaction d'éveil peut être déclenchée par stimulation

sensorielle physiologique, susceptible d'influencer l'activité électrique corticale et subcorticale en activant les systèmes afférents non spécifiques par les collatérales des systèmes afférents spécifiques. Ainsi, un claquement de mains, un son d'une certaine intensité, émis par l'audiomètre, engendrent une réaction électrographique d'éveil avec désynchronisation dans les champs sensitivo-moteurs du néocortex et synchronisation-accelération des activités paléo-corticales et mésodien-céphaliques. Toutefois, le stimulant physiologique le plus efficace chez le lapin, est l'apparition de l'expérimentateur dans la cage de Faraday, sa présence à proximité de l'animal (attention reaction de GANGLOFF et MONNIER, 1956).

Les *stimulants hallucinogènes* accentuent tous plus ou moins les réactions d'éveil ou d'attention aux stimuli sensoriels. L'action est très prononcée après LSD, Mescaline, moins après Adrénochrome, Cocaine, Bufoténine, quasi nulle après la Psilocybine. La Bufoténine diminue un peu la réaction pendant la période initiale de désynchronisation générale.

Les *stimulants psychotoniques* renforcent considérablement les réactions motrices au bruit; la réaction électrographique d'éveil est également augmentée par l'Amphétamine ou la Métamphétamine, mais le développement considérable du syndrome électrographique d'éveil, sous l'influence de ces drogues, masque en partie la réaction au bruit. La Caféine renforce peu cette réaction et la Ritaline ne l'influence pas de façon significative.

Parmi les *analeptiques*, la Coramine et le Lévallorphan accentuent la réaction motrice, ainsi que la réaction électrographique au bruit; par contre, les analeptiques convulsivogènes influencent peu cette réaction électrographique (à part la PicROTOXINE), lors même qu'ils renforcent les réactions motrices parfois jusqu'à l'apparition de secousses musculaires (Cardiazol, Strychnine).

*b) Action des stimulants sur la réaction d'éveil à l'excitation du système réticulaire mésencéphalique à haute fréquence (arousal reaction) (FIG. 3b).* La stimulation électrique du système réticulaire ascendant de MORTZZI et MAGOUN (1949) à une fréquence élevée (150 c/s), au niveau du mésencéphale, provoque la réaction d'éveil classique (arousal reaction).

Les *stimulants hallucinogènes* qui accentuent le plus cette réaction sont LSD et la Mescaline; l'Adrénochrome, la Cocaine, la Bufoténine la renforcent peu et la Psilocybine pas du tout. Parmi les *psychotoniques*, l'Amphétamine et la Métamphétamine l'activent considérablement, la Caféine peu et la Ritaline paraît même l'atténuer. Les *analeptiques*, à

part la Coramine et le Lévallorphane, augmentent peu cette réaction d'éveil (Strychnine, Picrotoxine); le Cardiazol ne l'influence pas du tout.

c) *Action des stimulants sur la réaction d'éveil à l'excitation de l'hypothalamus postéro-latéral* (FIG. 3c, d). Comme la stimulation du système

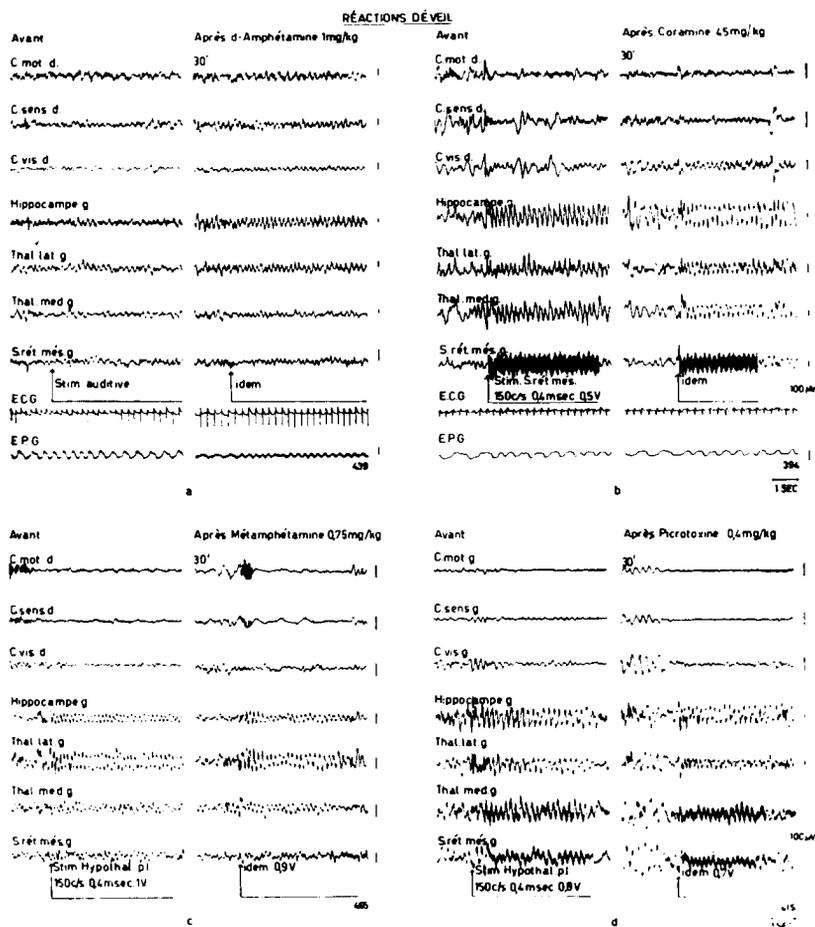


FIG. 3

Réactions d'éveil provoquées par stimulation auditive (a), stimulation électrique du système réticulaire mésencéphalique 150 sec (b) et stimulation de l'hypothalamus postéro-latéral 150 sec (c, d).

La désynchronisation dans le néocortex sensitivo-moteur et la synchronisation de l'hippocampe, du thalamus et du système réticulaire augmentent sous l'influence des stimulants centraux (a : Amphétamine 1 mg kg; b : Coramine 45 mg kg; c : Méthamphétamine 0,75 mg kg; d : Picrotoxine 0,4 mg kg).

réticulaire mésencéphalique, l'excitation électrique de l'hypothalamus postéro-latéral, à haute fréquence (150 c/s) provoque une réaction d'éveil complète : désynchronisation du néocortex, synchronisation-accelération du paléocortex et du méso-diencephale. L'action des stimulants centraux examinés sur cette réaction d'éveil hypothalamique, est analogue à leur influence sur la réaction d'éveil réticulaire mésencéphalique. La Bufoténine fait exception; elle ne renforce pas la réaction d'éveil hypothalamique, alors qu'elle augmentait légèrement la réaction d'éveil réticulaire. LSD renforce également moins nettement la réaction d'éveil d'origine hypothalamique. La Psilocybine est sans action.

d) Action des stimulants sur les potentiels corticaux évoqués par stimulation du système réticulaire mésencéphalique à basse fréquence (FIG. 4).

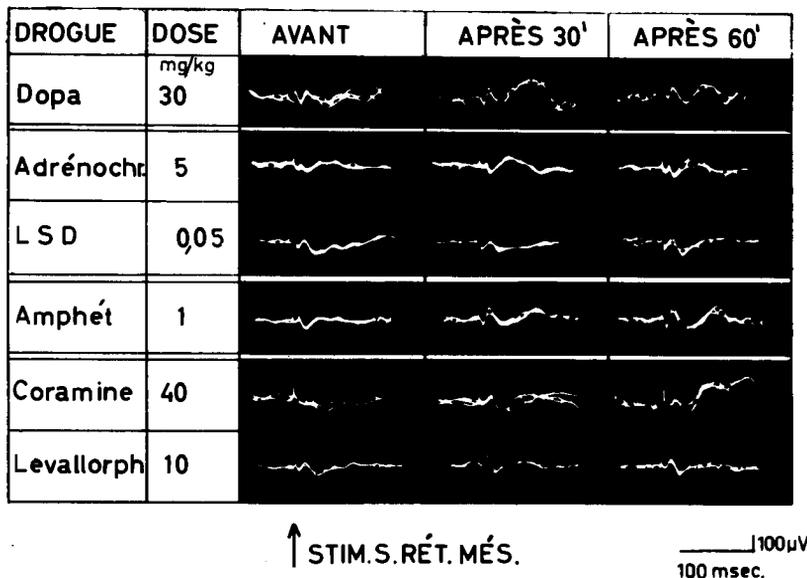


FIG. 4

Action des stimulants sur la réponse corticale à la stimulation du système réticulaire mésencéphalique (Chocs uniques et réponses superposées).

La voie ascendante du système réticulaire au cortex est double : voie oligosynaptique d'une part, passant par le subthalamus et la capsule interne, voie polysynaptique d'autre part, traversant le thalamus médian, où elle rejoint le système intralaminaire de projection diffuse. Avec R. TISSOT, nous avons démontré que la stimulation du système réticulaire mésencéphalique par choc unique ou à basse fréquence (3 c/s) évoque

une double réponse corticale (TISSOT et MONNIER, 1958, 1959). La composante primaire négative bilatérale apparaît après 4-7 msec et paraît transmise par la voie réticulo-corticale oligosynaptique et disparaît après section de la capsule interne. Elle est suivie d'une deuxième réponse qui débute 15-26 msec après le stimulus et paraît transmise par une voie polysynaptique, passant par le thalamus médian. Elle disparaît après destruction de cette structure. La première réponse corticale est un bon paramètre de l'excitabilité du système réticulo-corticale.

De tous les *stimulants hallucinogènes*, les plus ergotropes tels que LSD et Adrénochrome accentuent nettement la réponse corticale évoquée par stimulation de la substance réticulaire mésencéphalique. L'action facilitante de la Bufoténine et Cocaine sur cette réponse est faible, et celle de la Psilocybine nulle ou même inhibitrice. Dans la catégorie des *stimulants psychotoniques*, l'Amphétamine et la Métamphétamine renforcent le potentiel cortical évoqué, cependant que la Caféine ou la Ritaline n'ont qu'une action facilitatrice très faible ou nulle. Les *analeptiques* faiblement ergotropes (Coramine, Lévallorphane) augmentent la réponse corticale, cependant que les *analeptiques convulsivants* (Cardiazol et Strychnine) ne l'influencent pas de façon significative, à part la Picrotoxine qui l'augmente un peu.

Si nous résumons l'action des stimulants centraux sur les réactions électrographiques d'éveil à l'excitation sensorielle, à l'excitation du système réticulaire mésencéphalique et de l'hypothalamus postéro-latéral (fréquence élevée), ou sur les potentiels corticaux évoqués par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique (choc unique), on aboutit aux conclusions suivantes : Les *stimulants hallucinogènes et fortement ergotropes* comme LSD et Mescaline, excitent le plus les systèmes d'éveil réticulaire et hypothalamique; l'Adrénochrome, la Bufoténine (dérivé 5-oxy-indolique) et la Cocaine l'activent moins; la Psilocybine (dérivé 4-oxyindolique) ne l'excite pas ou le modère même. Quant aux stimulants psychotoniques, seuls l'Amphétamine et la Métamphétamine, fortement ergotropes, activent les systèmes d'éveil, alors que la Caféine les excite peu, la Ritaline presque pas ou les modère même. Les *analeptiques* faiblement ergotropes et peu convulsivants (Coramine, Lévallorphane) activent les systèmes d'éveil; par contre les *analeptiques convulsivants* (Cardiazol, Strychnine) ne les activent pas, sauf la Picrotoxine, qui les excite légèrement.

e) *Action des stimulants sur les potentiels corticaux évoqués par stimulation du thalamus médian à basse fréquence* (FIG. 5). La stimulation

chimique du système nerveux central nous avait permis antérieurement de démontrer l'existence d'un antagonisme fonctionnel, à l'étage thalamique, entre le système réticulaire qui désynchronise et le système médiothalamique intralaminaire, qui synchronise au contraire l'activité du néocortex (MONNIER et GANGLOFF, 1956). Nous avons apporté par la suite de nouvelles preuves de l'existence d'un antagonisme dans le

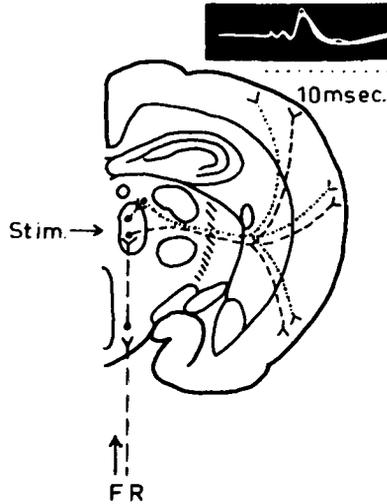


FIG. 5

Systèmes médio-thalamique d'éveil et de détente d'après TISSOT et MONNIER, 1958, 1959. Double réponse corticale à la stimulation du thalamus médian. (Chocs uniques et réponses superposés).

- — — Système réticulo-cortical d'éveil, responsable de la réponse cortical primaire.
- ..... Système médio-thalamique de détente, responsable de la réponse corticale secondaire, recrutante.

thalamus médian entre le système réticulaire ascendant et le système intralaminaire (TISSOT et MONNIER, 1958, 1959). Nous avons démontré que la stimulation bipolaire de cette structure provoque dans le cortex une double réponse :

Une *réponse primaire*, bilatérale, négative, apparaissant 6-12 msec après le stimulus, peut être attribuée à l'excitation du système réticulaire d'éveil traversant le thalamus médian. Elle augmente dans les états d'éveil provoqués par la stimulation du système réticulaire ou par des stimulants chimiques ergotropes.

Une *réponse secondaire*, également bilatérale et négative, débute

20-36 msec après le stimulus. Nous l'avons attribuée au système médio-thalamique intralaminaire de projection diffuse, parcequ'elle recrute nettement, décroît sous l'influence des états d'éveil ou des stimulants chimiques ergotropes, alors qu'elle augmente au contraire sous l'influence des substances calmantes.

Nos expériences actuelles confirment l'antagonisme fonctionnel entre le système réticulaire d'éveil et le système médiothalamique de détente; elles montrent en effet une action inverse des stimulants sur la double

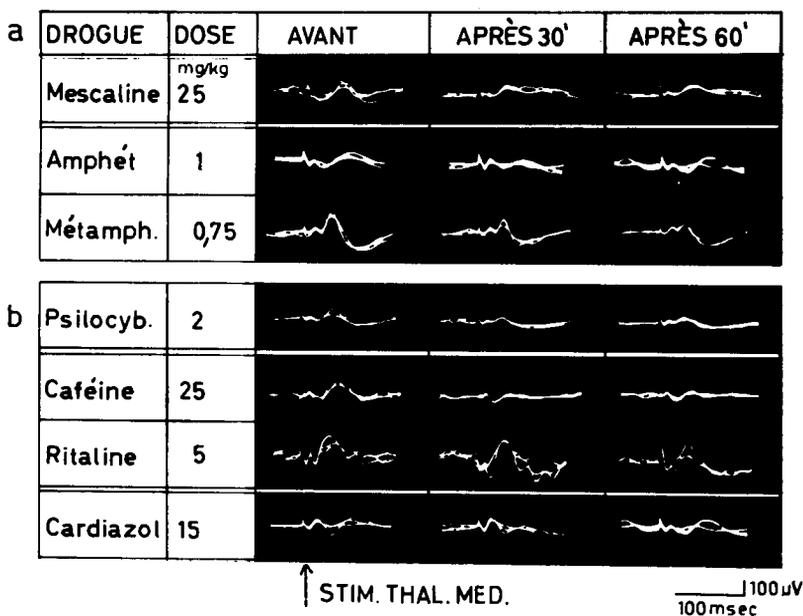


FIG. 6

Action des stimulants sur la double réponse corticale à la stimulation du thalamus médian. (Chocs uniques et réponses superposés).

a) Augmentation de la première réponse corticale d'origine réticulaire avec diminution simultanée de la deuxième réponse corticale recrutante d'origine médio-thalamique intralaminaire.

b) Diminution seule de la deuxième réponse corticale recrutante d'origine intralaminaire.

réponse corticale à la stimulation du thalamus médian. Ainsi, tous les stimulants qui activent directement ou indirectement le système réticulaire ascendant, augmentent plus ou moins la réponse corticale primaire et modèrent simultanément la réponse secondaire recrutante (FIG. 6). C'est le cas de tous les stimulants hallucinogènes (ergotropes), à l'exclusion de la Psilocybine, puis des psychotoniques fortement

ergotropes comme l'Amphétamine et la Méthamphétamine, enfin des analeptiques faiblement ergotropes comme la Coramine et le Lévallorphan. A l'opposé, la Psilocybine, certains psychotoniques comme la Caféine et surtout la Ritaline, les analeptiques convulsivants n'influencent presque pas la première réponse, mais diminuent par contre nettement la deuxième réponse recrutante. Leur action stimulante provient donc d'une modération du système mésothalamique de détente.

### 3) *Action des stimulants sur le paléocortex.*

On appelle système limbique ou rhinencéphale un ensemble de structures corticales localisées dans la partie la plus ancienne du cerveau, le lobe limbique. Ce lobe forme une ceinture à la surface médiane de l'hémisphère; le bord interne de la ceinture constituée par l'hippocampe est appelé paléocortex ou mieux encore archipallium. Le paléocortex déverse ses excitations par le fornix dans le septum, l'hypothalamus et le mésencéphale. Il influence le comportement somatique et viscéral.

Nous avons vu que tout syndrome EEG d'éveil se caractérise par une désynchronisation du néocortex et une synchronisation du paléocortex hippocampique. Cette synchronisation du paléocortex avec légère accélération pendant la réaction d'éveil (GREEN et ARDUINI, 1954) nous paraît être la première manifestation d'une excitation de l'hippocampe qui, en s'exagérant, engendre des ondes aiguës (sharp waves), puis des trains de pointe, puis une crise rhinencéphalique avec attitude d'arrêt et perte de conscience (MONNIER et TISSOT, 1958).

Tous les stimulants centraux examinés excitent plus ou moins l'activité électrique du paléocortex. Cette activation peut être telle, que des décharges apparaissent spontanément dans l'hippocampe. On les observe avant tout sous l'action des analeptiques convulsivants, mais, dans une moindre mesure aussi après LSD, enfin très peu par contre et seulement tout de suite après l'injection de stimulants psychotoniques (Caféine).

Afin de préciser davantage l'influence des stimulants sur l'excitabilité du paléocortex, nous avons examiné leur action sur le potentiel évoqué dans le cortex par stimulation de l'hippocampe dorsal, au moyen d'un choc unique. Les stimulants *hallucinogènes* LSD et Bufoténine augmentent considérablement les potentiels évoqués dans le cortex. L'adrénochrome agit de même, quoique plus discrètement, cependant que la Mescaline et la Cocaine n'augmentent presque pas la réponse corticale et que la Psilocybine la diminue même.

Parmi les *psychotoniques*, la Méthamphétamine augmente, l'Amphétamine et la Caféine, n'augmentent que transitoirement, puis, après

30 minutes, diminuent l'amplitude du potentiel évoqué; la Ritaline l'affaiblit d'emblée.

Dans le groupe des *analeptiques*, la Coramine n'influence pas de façon

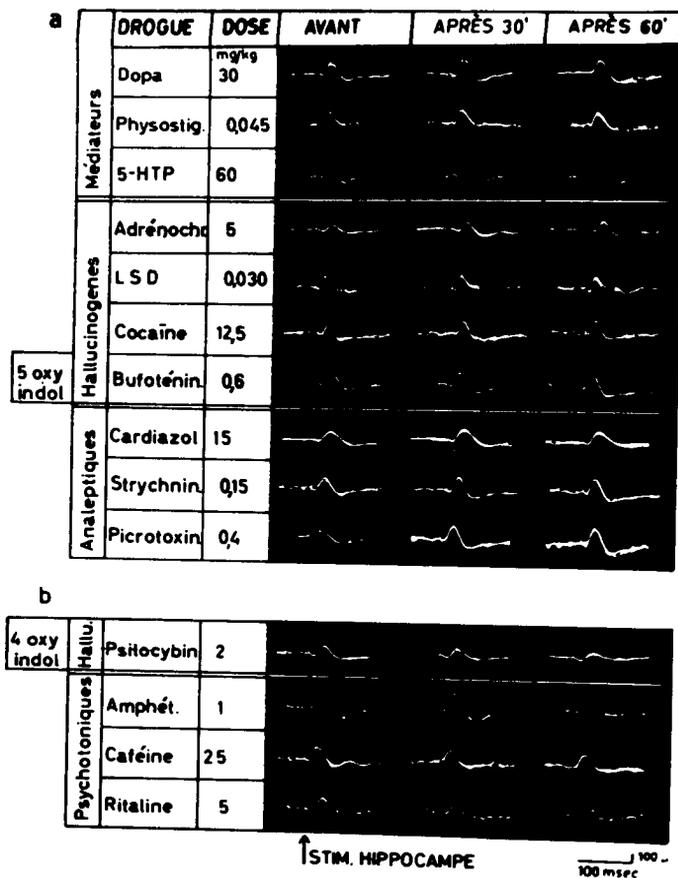


FIG. 7

Action des stimulants sur la réponse du cortex moteur à la stimulation du paléocortex hippocampique (Chocs uniques et réponses superposés).

a) Réponse augmentée par les médiateurs, les neurohumeurs et les stimulants hallucinogènes ou analeptiques.

b) Réponse diminuée par certains stimulants hallucinogènes et psychotoniques.

significative le potentiel cortical évoqué; le Lévallorphanne l'augmente transitoirement, puis le modère. Par contre, les analeptiques convulsivo-gènes l'augmentent très nettement (FIG. 7).

## DISCUSSION

Si l'on confronte l'action des substances examinées sur les systèmes d'éveil et de détente méso-diencephaliques, ainsi que sur le paléocortex hippocampique, on voit se dégager certaines relations sur lesquelles on peut fonder une *classification électrophysiologique des stimulants du système nerveux central*. En effet, les stimulants chimiques peuvent exciter le système nerveux central, soit par action sur les systèmes méso-diencephaliques d'éveil et de détente, soit par activation du paléocortex hippocampique, soit encore par activation d'un appareil cholinergique spécifique, dont nous avons traité dans un précédent travail sur les médiateurs chimiques (MONNIER, 1960). On obtient alors selon l'action prédominante sur un ou plusieurs systèmes la classification suivante (TABLE III). Elle tient compte du fait qu'une action sur un système donné peut être renforcée ou modérée par une action sur d'autres systèmes synergiques ou antagonistes. Elle esquisse enfin certains liens de parenté entre les actions des stimulants examinés et celles des médiateurs chimiques ou des neurohumeurs antérieurement analysés.

1) *Stimulation par action sur les systèmes mésodiencephaliques régulateurs des fonctions veille-sommeil.*

a) *Stimulation par action réciproque: Excitation du système réticulaire d'éveil et inhibition simultanée du système intralaminare de détente.* Il avait été longtemps impossible de prouver l'antagonisme fonctionnel entre le système réticulaire ascendant et le système médio-thalamique de projection diffuse. Ces deux systèmes mésodiencephaliques sont en effet si étroitement intriqués au niveau du thalamus médian, que la stimulation électrique y provoque le plus souvent la réaction réticulaire d'éveil, plus facile à déclencher que la réaction de détente. C'est précisément la stimulation chimique qui nous a permis de démontrer pour la première fois cet antagonisme fonctionnel à l'étage thalamique entre le système réticulaire d'éveil qui désynchronise l'activité électrique du cortex et le système médiothalamique intralaminare de détente qui la synchronise. L'existence de cet antagonisme avait été suggérée par l'action inverse de la Morphine et de son antagoniste le Lévallorphan (MONNIER et GANGLOFF, 1956). Semblable antagonisme a été signalé également par DOMINO (1955) après administration de substances déprimant les systèmes polysynaptiques (Ether éthylique, Pentobarbital, Méphénésine).

Par la suite, nous avons apporté des preuves électrophysiologiques

d'un antagonisme entre ces deux systèmes mésodiencephaliques en montrant que l'augmentation de l'état vigile ou l'éveil par certains stimulants active au niveau du thalamus médian les projections réticulaire d'éveil, mais modère les projections méiothalamiques de détente (TISOT et MONNIER, 1958, 1959).

TABLE III

## CLASSIFICATION ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUE DES STIMULANTS

I. *Excitation du système réticulaire d'éveil et modulation du système méio-thalamique de détente*

		SR	S.m.Th.	Paléocort.
a) avec excitation du paléocortex	Dopa			
	Adrénocr. (Cocaine)			
	LSD	↑	↓	↑
	Bufoténine			
	Métamphét. (Mescaline)	↑	↓	O
	Coramine			
	Lévallorphone			
b) avec modulation du paléocortex	Amphétamine	↑	↓	↓
	Caféine			↓
↕				
II. <i>Modération</i>				
a) avec modulation du paléocortex	Caféine			
	Ritaline	O	↓	↓
	Psilocybine			
b) avec excitation du paléocortex	(5-HTP)			
	Tétrazol			
	Picrotoxine	O	°	↑
	Strychnine			

III. *Excitation d'un appareil cholinergique spécifique*

Acétylcholine			
Physostigmine	O	(°)	↑
Pilocarpine			

La contribution physiologique la plus importante de nos recherches sur la stimulation chimique du système nerveux central est le fait qu'une forte activation du comportement et de l'électrocorticogramme ne résulte pas seulement de l'excitation du système réticulaire ascendant, mais aussi de la modération du système médiothalamique de détente. Ainsi, tous les stimulants qui activent le comportement viscéro-somatique dans un sens ergotrope très prononcé, exercent une action réciproque simultanée sur les deux systèmes mésodiencephaliques régulateurs de l'état vigile. Comme les catéchol-amines, ils excitent aussi bien le système réticulaire ascendant mésencéphalique (augmentation des réactions d'éveil et des potentiels évoqués dans le cortex par stimulation de la substance réticulaire mésencéphalique) que ses projections diencephaliques (syndrome d'éveil même sur le cerveau isolé, augmentation de la première réponse corticale à la stimulation du thalamus médian). En outre ils modèrent le système médiothalamique intralaminaire de détente (diminution de la seconde réponse corticale recrutante).

A ce groupe se rattachent tous les *hallucinogènes*, à l'exception de la Psilocybine, puis les *psychotoniques* Amphétamine et Métamphétamine; les *analeptiques* ergotropes, faiblement convulsivogènes (Coramine et Lévallorphane), s'y rattachant aussi malgré leur action plus faible. LSD se distingue des autres stimulants de ce groupe par le fait qu'il n'agit pas sur le cerveau isolé; il est possible qu'il n'active pas directement, mais indirectement seulement, le système réticulaire ascendant, par l'intermédiaire des systèmes afférents spécifiques (BRADLEY et ELKES 1957). Ainsi s'expliquerait son absence d'action sur l'activité électrique diencephalo-corticale après décérébration intercolliculaire. Cette opération a pour effet d'interrompre les voies afférentes spécifiques sur lesquelles agirait précisément LSD.

*b) Stimulation par inhibition du système médiothalamique de détente.* La Psilocybine, de même que la Caféine et la Ritaline excitent à peine le système réticulaire mésencéphalique. Ces drogues n'activent pas non plus le paléocortex hippocampique, ou transitoirement seulement, mais diminuent son activité. Dans ces conditions il faut admettre que l'action excitatrice provient surtout d'une action dépressive sur le système médiothalamique de détente qui normalement synchronise l'activité corticale. Étant donné que ce système se comporte comme un antagoniste des systèmes d'éveil, son inhibition entraîne la prédominance fonctionnelle de ces systèmes activateurs et augmente par conséquent leur action excitante sur le cortex. La Psilocybine comme la Caféine et la Ritaline inhibent en effet le système médio-thalamique de détente,

ce qui se traduit par la disparition ou diminution des fuseaux (spindles) dans le cerveau intact, comme dans le cerveau isolé, et par une diminution de la seconde réponse corticale à la stimulation du thalamus médian. Cette excitation du cortex par modulation du système médiotalamique de détente n'exclut pas une activation simultanée des structures sub-corticales par les influx corticofuges issus du cortex libéré de son contrôle médiotalamique (BREMER et TERZUOLO, 1952).

### 3) *Stimulation avec action sur le paléocortex.*

a) *Stimulation avec modulation du paléocortex.* Ce mécanisme d'action caractérise un groupe de stimulants qui, en plus de leur action sur les systèmes mésodiencephaliques, modèrent le paléocortex. Parmi les substances hallucinogènes, c'est le cas de la Psilocybine qui modère le paléocortex en même temps que le système médiotalamique de détente. Il en va de même de certains stimulants psychotoniques (Caféine, Ritaline). Lorsque le paléocortex est modéré en même temps que le système médiotalamique de détente, sans excitation prononcée du système réticulaire, on voit se développer l'action psychotonique idéale (Caféine). Ces stimulants ménagent le système nerveux, puisqu'ils ne l'excitent que par suppression du frein médio-thalamique, sans activer notablement les mécanismes réticulaires ou paléocorticaux. Cette action modératrice sur le paléocortex explique peut-être l'action thérapeutique favorable des stimulants psychotoniques dans les cas d'épilepsie à composante hippocampique. On sait, par l'expérience clinique, qu'ils exercent même une certaine action anticonvulsivante imputable, à notre point de vue, à cette sédation du paléocortex hippocampique. C'est la raison pour laquelle on peut les associer avec succès aux médications anticonvulsivantes, surtout dans les cas d'épilepsie paléocorticale (rhinencéphalique).

L'Amphétamine modère également le paléocortex et le système médiotalamique, mais elle excite simultanément le système réticulaire d'éveil.

b) *Stimulation avec excitation du paléocortex.* Certains stimulants provoquent en plus de leur action réciproque sur les systèmes mésodiencephalique une excitation du paléocortex ; c'est le cas des substances hallucinogènes et ergotropes : LSD, Bufoténine, Adrénochrome, Cocaine. C'est le cas également, quoique de façon moins prononcée, pour certains stimulants, comme la Métamphétamine. La combinaison de ces trois mécanismes stimulants explique l'activation massive, des substances de ce groupe, notamment de LSD.

Les analeptiques convulsivogènes classiques (Cardiazol, Picrotoxine

et Strychnine) constituent du point de vue neurophysiologique une catégorie spéciale. Leur action stimulante et peut-être convulsivogène semble imputable en majeure partie à l'excitation du paléocortex hippocampique. Les excitations déchargées par l'hippocampe, sous l'influence de ces drogues, dans le néocortex et le mésodiencephale préudent parfois même à des décharges critiques. Le système réticulaire d'éveil ne semble pas participer à cette action stimulante; on a même l'impression d'un certain antagonisme entre la fonction réticulaire ergotrope et l'effet convulsivogène.

Enfin on observe une légère modération du système médiotalamique de détente; ce fait expliquerait, avec l'excitation du paléocortex, que l'action des analeptiques convulsivogènes persiste faiblement sur le cerveau isolé.

Signalons enfin l'analogie de certains effets électrographiques des stimulants de ce groupe et des neurohumeurs sérotoniques (5-HTP et 5-HT); tous deux modèrent en effet le thalamus médian et activent considérablement le paléocortex hippocampique sans exciter le système réticulaire (cf. MONNIER, 1960).

#### 4) *Stimulation par excitation d'un appareil cholinergique néocortical.*

Après avoir exposé l'action des stimulants sur les systèmes mésodiencephaliques régulateurs des fonctions veille-sommeil et sur le paléocortex, il nous reste à mentionner un autre appareil: l'appareil cholinergique du néocortex également susceptible de provoquer un syndrome électrographique d'éveil. L'action d'éveil des substances parasymphaticomimétiques diffère de celle des substances sympathicomimétiques par le fait qu'elles engendrent un syndrome électrographique d'éveil sans activation importante du comportement somatique et sans syndrome neurovégétatif ergotrope comme nous l'avons montré dans notre travail précédent sur les médiateurs chimiques (MONNIER, 1960); cette action n'est pas imputable à une excitation du système réticulaire et en partie seulement, à une faible dépression du système médiotalamique intralaminare. Il y a lieu d'attribuer à un substratum cholinergique néocortical composé peut-être des neurones susceptibles d'inhiber les processus de synchronisation dendritique (CHATFIELD et PURPURA, 1954; CHATFIELD et LORD, 1955).

Les substances parasymphaticolytiques (Atropine, Scopolamine) ont été exclues de la présente étude parcequ'elles ne produisent pas le syndrome EEG d'éveil avec désynchronisation néocorticale, mais au contraire une synchronisation avec ondes lentes. Ces substances ne doivent donc pas être classées parmi les stimulants.

## RÉSUMÉ

L'analyse électrophysiologique de l'action des stimulants hallucinogènes, psychotoniques, analeptiques sur le système nerveux central a permis une nouvelle classification de ces drogues : Tous les stimulants examinés agissent surtout sur les systèmes mésodiencephaliques régulateurs des fonctions veille-sommeil, soit en excitant le système réticulaire d'éveil, soit, fait nouveau, en modérant le système médiothalamique de détente. Le plus souvent ces deux mécanismes réciproques sont combinés. Les actions stimulantes mésodiencephaliques peuvent être renforcées par excitation du paléocortex hippocampique ou diminuée par modération de ce système.

Comme les catéchol-amines, les substances hallucinogènes Adrénochrome, LSD, Bufoténine, Cocaine ainsi que certaines substances psychotoniques (Métamphétamine) stimulent le système réticulaire d'éveil et le paléocortex en même temps qu'elles modèrent le système médiothalamique de détente. D'autres stimulants (Mescaline, Lévallorphane) agissent surtout sur les systèmes mésodiencephaliques et peu sur le paléocortex.

Les stimulants psychotoniques purs comme la Caféine et la Ritaline ne stimulent que par modération du système médiothalamique de détente; ils modèrent en outre le paléocortex et acquièrent de ce fait certaines propriétés anticonvulsivantes.

Les analeptiques convulsivogènes (Tétrazol, Picrotoxine, Strychnine) doivent leur action stimulante et convulsivante surtout à l'excitation du paléocortex, sans excitation prononcée du système réticulaire d'éveil.

## SUMMARY

The electrophysiological analysis of the action of hallucinogenic, psychotonic and analeptic drugs on the central nervous system allows a new classification : All stimulating drugs examined act chiefly on mesodiencephalic systems regulating wakefulness and sleep, either by stimulating the reticular arousal system or by depressing the mediothalamical moderating system, but more often both mechanisms are combined. These activating mesodiencephalic mechanisms may be enhanced by excitation of the hippocampic paleocortex or diminished by depression of this system.

Like catecholamines and Adrenochrome hallucinogenic drugs (LSD, Bufotenin, Cocain) as well as some psychotonic drugs (Metamphetamin) stimulate the reticular arousal system and depress at the same time the moderating mediothalamical system as well as the paleocortex. Other stimulating drugs (Mescaline, Coramin, Levallorphan) act chiefly on the mesodiencephalic systems and only little on the paleocortex.

Psychotonic drugs such as Coffein and Ritalin have a stimulating effect due chiefly

to depression of the moderating mediotthalamic system; they depress furthermore the paleocortex and develop therefore anticonvulsive properties.

Convulsant analeptics (Tetrazol, Picrotoxin, Strychnin) owe their stimulating and convulsant action chiefly to excitation of the paleocortex without important stimulation of the reticular arousal system.

## BIBLIOGRAPHIE

- BOVET, D. et LONGO, V. G. *XX. Internat. Physiol. Congr. Bruxelles*, 1956, Abstr. 1, 306.
- BRADLEY, P. B. et ELKES, J. *Brain*, 1957, 80, 77.
- BREMER, F. et TERZUOLO, C. *Arch. int. Physiol.*, 1952, 60, 228.
- BRODIE, P. et SHORE, P. A. Psychopharmacology Symposium of Second Internat. Congress of Psychiat. Zürich, 1957, in Little, Brown & Cie., Boston, U.S.A.
- BRÜCKE, F., PETSCHKE, H., PILLAT, B. et DEISENHAMMER, E. *Pflügers Archiv.*, 1959, 269, 319.
- CHATFIELD, P. O. et LORD, J. T. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 553.
- CHATFIELD, P. O. et PURPURA, D. P. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 287.
- DOMINO, E. F. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, 115, 449.
- FRENCH, J. D., HERNANDEZ-PEON, R. et LIVINGSTONE, R. B. *J. Neurophysiol.*, 1955, 18, 74.
- GANGLOFF, H. et MONNIER, M. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 623.
- GREEN, J. D. et ARDUINI, A. S. *J. Neurophysiol.*, 1954, 17, 533.
- INGVAR, D. H. *Acta physiol. scand.*, 1955, 33, 169.
- KRUPP, P., MONNIER, M. et STILLE, G. *Arch. exp. Path. u. Pharmak.*, 1959, 235, 381.
- MACLEAN, P. D. *Amer. J. Med.*, 1958, 25, 611.
- MONNIER, M. „Psychotropic Drugs” Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, 1957, 217.
- MONNIER, M. *Experientia*, 1959, 15, 321.
- MONNIER, M. *XXI. Internat. Congr. Physiol. Sci.*, Buenos Aires. Symposia, 1959, 149.
- MONNIER, M. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 281.
- MONNIER, M. et GANGLOFF, H. *XX. Internat. Physiol. Congr. Brussels*, 1956, Abstracts of Communications, 656-658.
- MONNIER, M. et GANGLOFF, H. „Atlas for stereotaxic brain research on the waking rabbit”. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, 1960.
- MONNIER, M. et TISSOT, R. *A CIBA Foundation Symposium*. On the neurological basis of behaviour. Churchill, London, 1958.

- MONNIER, M. et TISSOT, R. *Helv. Physiol. Acta*, 1958, 16, 255.
- MORUZZI, G. et MAGOUN, H. W. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455-473.
- NAUTA, W. J. H. *J. comp. Neurol.*, 1956, 104, 247.
- SIGG, E. B. et SCHNEIDER, Z. A. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1957, 9, 419.
- TISSOT, R. et MONNIER, M. *Helv. Physiol. Acta*, 1958, 16, C33-C35 (a).
- TISSOT, R. et MONNIER, M. *Helv. Physiol. Acta*, 1958, 16, 268 (b).
- TISSOT, R. et MONNIER, M. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1959, 11, 675.