



Pharmacologie, toxicologie et métabolisme des substances hallucinogènes

Jacques-R. Boissier *

LE pharmacologue n'est jamais très à son aise pour parler des hallucinogènes dans leur ensemble. En effet la propriété fondamentale que chacun reconnaît être commune à toutes ces substances — le pouvoir de provoquer des hallucinations — ne peut, pour l'instant, être mis en évidence avec certitude chez l'animal et, bien sûr, encore moins quantifié. Ce sont donc les utilisateurs, puis, dans une phase plus scientifique, les cliniciens — et plus spécialement les psychiatres — qui pourront affirmer que telle ou telle substance est capable d'entraîner des hallucinations chez l'Homme. Il est fort difficile d'effectuer un travail quantitatif, d'évaluer la « quantité » d'hallucinations qui s'intriquent la plupart du temps avec une symptomatologie polymorphe, essentiellement en rapport avec des modifications, des sensations et des perceptions. Le tableau I, emprunté à Deniker et Ginestet, montre bien la richesse de la sémiologie des ivresses hallucinatoires. Cette symptomatologie varie d'ailleurs largement avec les circonstances et les conditions de l'administration: dose, bien entendu, mais encore voie d'administration, expériences antérieures du sujet, état mental, prédispositions, absorption en groupe, pour ne citer que l'essentiel. Il est donc presque impossible d'avoir une idée précise de la puissance hallucinogène d'une substance, bien que l'on puisse affirmer par exemple que le lysergamide soit très hallucinogène et la mescaline beaucoup moins.

L'embarras des chercheurs et des cliniciens pour trouver un point commun à ces substances apparaît bien lorsque l'on constate le nombre de termes qui ont servi à les désigner. Parmi les plus courants, on trouve à côté de hallucinogènes — les mots de psychosogéniques, onirogènes, psychosomimétiques, psychotoxiques, dépersonnalisants, psychédéliques. Toutefois les phénomènes ressentis par l'utilisateur et analysables — au moins en partie — par le clinicien ressortissent à une déviation de l'activité mentale, donc à une action psychodysleptique dont les hallucinations chez l'Homme seraient l'un des exemples.

CLASSIFICATION

Essayons donc, dans un premier temps de tenter une classification — à base pharmacologique et clinique — des psychodysleptiques. Cette classification s'inspire fortement des observations de Lewin qui remontent à presque cinquante ans.

* Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris, et Directeur Scientifique de l'Unité de Neuropsychopharmacologie de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

Adresse: 15, rue de l'Ecole de Médecine, Paris 6, France.

Tableau 1

1. Effets somatiques:
 - a) neuro-végétatifs;
 - b) signes généraux;
 - c) troubles neurologiques.
2. Modifications de l'humeur:
 - a) hypomanie, euphorie contemplative;
 - b) disphorie, subexcitation et prostration;
 - c) irritabilité, opposition.
3. Phénomènes psycho-sensoriels:
 - a) visuels: illusions, perceptions sans objets;
 - b) auditifs: illusions, hallucinations;
 - c) gustatifs, olfactifs, tactiles;
 - d) synesthésies;
 - e) perturbations somato-gnosiques.
4. Troubles intellectuels:
 - a) troubles de l'attention et de la concentration;
 - b) troubles de la mémoire;
 - c) troubles de la conscience du temps et de l'espace.
5. Troubles de la personnalité, dépersonnalisation:
 - a) transformation de soi;
 - b) étrangeté du monde extérieur.
6. Constructions délirantes.
7. Modifications de l'attitude vis-à-vis de l'observateur (contact).

Tableau 2

Hallucinogènes (Phantastica de Lewin)

1. *Phenyléthylamines*
 - Peyotl et mescaline
 - Amphétamines et congénères (STP)
 - Khat et kathine
 - Noix muscade et myristicine
 - Acore et asarone
 - Kava-kava et Methysticine
 - Sassafras et Saffrole
2. *Acide lysergique*
 - Lysergamide
 - Ololiuqui (*Rivea Corymbosa*)
3. *Indoles*
 - Cohoba et bufoténine
 - Dialcoyltryptamines
 - Iboga et ibogaïne
 - Yage et Harmine
 - Psilocybes et psilocybine
 - Yohimbine
4. *Chanvre indien*
5. *Amanite tue-mouches*
 - Muscimol

Les *hallucinogènes* (Tableau II) sont représentés par des substances dont la symptomatologie est dominée le plus souvent par les hallucinations. Les plus importants par leur consommation dans le milieu actuel dit des drogués semblent être l'amphétamine et ses congénères (parmi lesquels la phenmetrazine et le STP ou DOM), le lysergamide et le cannabis. L'action hallucinogène de la noix muscade, de l'acore, du kava-kava, du sassafras et de yohimbine est très discutable.

Les *stupéfiants* (Tableau III) correspondent à une catégorie juridique. Il est bien difficile de dissocier ces substances qui sont simplement définies comme inscrites à une liste, annexée à une convention internationale et de ce fait soumises à une réglementation concernant la production, la circulation, la détention et la délivrance. On trouve donc dans ce groupe des substances entraînant une dépendance physique (les morphiniques) et d'autres entraînant une dépendance psychique (cocaïne et cannabis).

Les *enivrants* (Tableau IV) comportent l'alcool et des substances volatiles dont quelques-unes ont eu une certaine « vogue » comme l'éther et le protoxyde d'azote alors que d'autres sont consommées par voie pulmonaire par certains jeunes (colle pour modèle réduit, vernis à ongle).

Tableau 3

Stupéfiants (Euphorica de Lewin)

1. Opium, poudre, extraits, elixir parégorique,...
 - Morphine, codeïne
 - Nombreux dérivés hemi-synthétiques dont héroïne
2. Analgésiques « centraux », « morphinomimétiques »
 - Péthidine, méthadone
 - Dextromoramide, fentanyl*
3. Chanvre Indien, tetrahydrocannabinol
4. Coca et cocaïne

Tableau IV

Enivrants (Inebriantica de Lewin)

- Alcool
- Ether, chloroforme, N₂O
- Trichloréthylène
- Benzène, toluène, essence
- colle (« glue »)
- Vernis à ongle (acétone)

Les *délirogènes* (Tableau V), dont les plus actifs entraînent une dépersonnalisation (phencyclidine), comprennent également les alcaloïdes anticholinergiques des Solanaceae et les antiparkinsoniens qui jouissent actuellement d'une grande faveur dans certains milieux pour leur action euphorisante.

Tableau V
Délirogènes

-
- Sernyl*
 - Ditrane*
 - Solanaceae
 - Benactyzine
 - Antiparkinsoniens
-

Les *hypnotiques* (Tableau VI) et principalement les barbituriques constituent — associés aux amphétamines — l'une des toxicomanies les plus préoccupantes. Les barbituriques peuvent provoquer une dépendance physique.

Les *psychoanaleptiques* (Tableau VII) comportant les amphétamines, utilisées non seulement pour leur action hallucinogène qui se manifeste surtout après l'administration par voie intraveineuse mais encore pour leur action psychostimulante.

Cette classification, si utile soit-elle, ne nous avance guère pour trouver un dénominateur pharmacologique commun et il est bien difficile de présenter une pharmacologie d'ensemble des psychodysléptiques ou même simplement de ceux que j'ai appelé hallucinogènes.

Tableau VI

Hypnotiques (Hypnotica de Lewin)

- Barbituriques
 - Hydrate de chloral
 - Quinazolones
 - Kava-Kava — (Méthysticine)
-

Tableau VII

Psychoanaleptiques (Ecitantia de Lewin)

- Phenyléthamines
 - Caféine (Thé, café, kola, maté, cacao, guarana)
 - Khat (Kathine)
-

PHARMACOLOGIE

Bien qu'un certain nombre d'études — très limitées — aient été réalisées sur l'araignée, l'escargot et les poissons, en particulier la gobie et le poisson combattant du Siam, je me limiterai à l'action sur les mammifères.

Effets sur le comportement global. — Les troubles du comportement que l'on peut mettre en évidence chez l'Animal ne peuvent qu'être

difficilement rapportés à une action psychodysleptique. La plupart des substances psychotropes, quel que soit le groupe auquel elles appartiennent, entraînent, à un certain degré, des réactions pouvant être rapportées à une désorientation, un trouble de l'apprentissage, une déficience de mémoire. En admettant même que ces modifications comportementales subjectives — et souvent objectivables par l'utilisation d'une technique appropriée — ne s'accompagnent pas de déficit moteur, il est bien difficile de les rapporter à une déviation mentale.

L'hallucination ne peut guère être retenue comme critère, car dans quelle mesure les manifestations comportementales animales pouvant être rapportées à des hallucinations correspondent-elles aux phénomènes hallucinatoires chez l'Homme? Apparemment, la folie morphinique du chat semble en rapport avec des hallucinations visuelles. Le rat traité par la chloro-2 diméthyl 4-6-pyrimidine utilisée par Tedeschi présente apparemment le comportement d'un animal en proie à de violentes hallucinations visuelles et auditives mais le syndrome spectaculaire ainsi provoqué n'est même pas atténué par les neuroleptiques les plus spécifiquement anti-hallucinatoires chez l'Homme.

Nombreux sont les psychodysleptiques qui entraînent une augmentation de la motilité chez le rat et la souris. C'est le cas de toutes les amphétamines, de la kathine, de la cocaïne, des délirogènes, du lysergamide à doses massives. Un tel effet n'est évidemment pas spécifique. Des phénomènes plus particuliers, en rapport avec une excitation probable du système nerveux central, ont été décrits par certains auteurs et non par d'autres. Il s'agit de balancements ou de secousses de la tête chez la souris, parfois d'hypertonie. Mais tous les hallucinogènes ne provoquent pas ces symptômes et des substances non psychotropes peuvent les provoquer.

Des phénomènes d'excitation psychomotrice ont été observés chez le chat, le chien, le singe avec le lysergamide, la harmine, l'ibogaïne, la bufoténine (dont l'action hallucinogène chez l'Homme est probablement nulle), les amphétamines, la diéthyltryptamine. Le tableau clinique varie largement en fonction de la drogue, de la dose, de l'animal et de l'expérimentateur. De longues périodes de calme alternent avec les phases d'hyperexcitation et parfois le comportement de l'animal, qui semble vouloir attraper quelque chose dans le vide, évoque des hallucinations.

L'action cataleptigène du LSD, de la mescaline, de la bufoténine, des morphiniques semble sans rapport avec les actions hallucinogène ou psychodysleptique. En effet, tous les neuroleptiques possèdent cette propriété alors que les amphétamines et les anticholinergiques sont de puissants anticataleptiques. Plus spécifiques semblent être les stéréotypies provoquées chez le rat par l'amphétamine. L'injection de fortes doses entraînent en effet des mouvements répétés sur le même mode pendant une longue période et atteignant électivement les zones nuchales, buccales et linguales. Ces stéréotypies sont supprimées par les neuroleptiques et l'on tend à voir dans cette action antagoniste un effet antipsychotique.

L'utilisation d'épreuves permettant de quantifier les actions sur le comportement global a conduit à des résultats hétérogènes. Le test du labyrinthe aquatique et le test du cache-cache permettent une bonne comparaison des esters glycoliques et benzyliques (délirogènes) *entre eux*, mais le

LSD, la mescaline et la psilocybine n'entraînent aucune réponse interprétable. Les tests classiques tels les tests de l'évasion, de la planche à trous, de la tige tournante, l'open-field ne conduisent à aucun résultat interprétable dans le sens d'une psychodyslepsie. Ils permettent simplement de mettre en évidence — selon la substance étudiée, la dose administrée et l'espèce animale utilisée — une composante stimulante ou dépressive, parfois un déficit moteur ou même une réaction émotionnelle qui ne sont en aucune façon spécifique des psychodysléptiques.

Effets sur l'apprentissage et le conditionnement. — Là encore, les actions observées semblent être en rapport avec une action pharmacologique sans corrélation avec l'effet hallucinogène. C'est ainsi que, travaillant en apprentissage opérant discriminatif, Marazzi montre que le LSD bloque chez le rat la réaction au stimulus sonore et que cet effet est augmenté ou antagonisé par la chlorpromazine, selon les doses, mais la chlorpromazine seule possède la même action que le LSD.

Dans le conditionnement d'évitement, le lysergamide inhibe la réaction au stimulus conditionnel sans perturber notablement la réponse au stimulus inconditionnel. Mais, là encore, les neuroleptiques possèdent la même action, et la mescaline est inactive. Toutefois des techniques plus élaborées semblent montrer que l'effet déconditionnant du LSD est dû à un état de désorientation et de confusion, comparable à celui provoqué par les très fortes doses d'amphétamine, alors que l'effet déconditionnant des neuroleptiques serait en rapport avec un état d'indifférence.

Effets électrophysiologiques. — Malgré la grande quantité de travaux effectués il est bien difficile de tirer des conclusions cohérentes, et les points acquis ne sont guère positifs. Seul, un bref résumé peut être présenté:

1. — Les effets obtenus avec la même substance varient d'une espèce à l'autre; dans la même espèce, les résultats sont souvent contradictoires dans une même série expérimentale sans que l'on puisse trouver une explication.
2. — L'action est très variable, souvent contradictoire, avec la dose et l'horaire de l'expérience, c'est-à-dire le temps qui sépare l'administration de la drogue et l'enregistrement des réponses.
3. — Le lysergamide et les amphétamines provoquent, à certaines doses, un éveil de la réticulée, la réaction étant bloquée par la chlorpromazine. On ne sait pas s'il existe une corrélation entre cette action et l'effet psychodysléptique.
4. — De nombreux hallucinogènes provoquent une décharge sympathique.
5. — Le lysergamide et la diméthyltryptamine entraînent une inhibition des décharges spontanées des neurones du raphé médian (Aghajanian). Cette action est probablement retrouvée avec la mescaline.
6. — Il semble exister un certain rapport entre les fonctions des lobes temporaux et du système limbique d'une part et l'action hallucinogène d'autre part. C'est ainsi qu'une lobotomie bilatérale abolit l'action du LSD qui supprime le rythme thêta de l'hippocampe sans modifier l'activité septale.

7. — Les esters benzyliques et glycoliques entraînent des modifications électroencéphalographiques rappelant celles du sommeil alors que les animaux présentent une activité motrice quasi ininterrompue.

8. — L'électro-rétinogramme ne fournit aucun renseignement utilisable.

Effets « périphériques ». — On avait mis un certain espoir, il y a quelques années, dans l'action antisérotine du lysergamide. Il est maintenant certain que l'antagonisme au niveau d'un organe périphérique entre la 5-HT et une substance n'a rien à voir avec une action hallucinogène puisque de très puissants antagonistes de la sérotonine n'ont aucune action psychodysléptique, que plusieurs hallucinogènes ne modifient pas, à la périphérie l'action de la sérotonine et que — même dans des séries chimiques homogènes — il n'y a aucune corrélation entre les deux actions. Ceci ne doit toutefois pas exclure un mécanisme central sérotoninergique ou antisérotoninergique pour expliquer l'action hallucinogène.

L'action sur la température rectale mérite d'être prise en considération. Les dérivés hallucinogènes exercent une action hyperthermisante chez le lapin, l'hyperthermie obtenue étant en bonne corrélation avec l'action psychodysléptique.

TOXICOLOGIE

La toxicité des substances hallucinogènes appelle peu de commentaires si l'on s'en tient aux aspects somatiques généralement considérés pour une substance quelconque. Je pense que trois aspects originaux méritent une particulière attention en raison des controverses qu'ils ont soulevées et de la passion avec laquelle la grande presse s'en est emparée.

1. La toxicité du cannabis;
2. La toxicité « psychique » des hallucinogènes qui conduit au problème de la dépendance qu'il n'est pas question d'évoquer ici;
3. L'action du lysergamide sur la descendance.

Toxicité du cannabis. — La seule donnée précise concernant le cannabis est la DL50 du Δ 9-tétrahydrocannabinol chez le singe américain qui est, par voie intrapéritonéale, de 50 mg/kg (Sceckel).

Aucune étude valable n'a été effectuée sur la toxicité à terme du cannabis ou de ses principes actifs, mais on peut affirmer que l'on peut trouver une dose qui, après administrations répétées, produira des phénomènes de toxicité somatique. Donc, l'apparente absence de toxicité du cannabis chez les fumeurs est uniquement une question de rapport dose toxique/dose efficace.

Toxicité psychique des hallucinogènes. — Même à des doses incapables d'entraîner des phénomènes toxiques au niveau des différents organes, les hallucinogènes entraînent des effets nocifs d'origine psychique. La question n'est pas controversée pour les amphétamines qui peuvent entraîner des psychoses, réversibles par la chlorpromazine. Griffith a obtenu des psychoses paranoïdes après 2 à 5 jours de traitement à la suite d'administra-

tion quotidienne par voie intraveineuse de doses de dexamphétamine allant de 20 à 100 mg par jour par fractions de 5 à 10 mg toutes les heures.

En ce qui concerne le LSD, plusieurs travaux ont mentionné des épisodes psychotiques prolongés nécessitant une thérapeutique neuroleptique ou une hospitalisation pouvant durer plusieurs années. D'après certaines études, de 30 à 50 % des individus observés présentèrent une réaction psychotique prolongée à la suite d'une seule expérience avec le LSD. Il semblerait donc que, chez de nombreux sujets, une seule dose soit suffisante pour déclencher une psychose.

Pour le cannabis, on a rapporté des cas de réaction de panique, de confusion et de dépersonnalisation et plus récemment la récurrence de l'expérience vécue sous marihuana. Chez certains individus, des phénomènes paranoïdes, des hallucinations et même des psychoses d'allure schizophrénique ont été signalés (Deniker, Keeler, Szara). Il est probable que la plupart des investigateurs seraient d'accord sur le fait que la marihuana elle-même ne peut produire de psychopathie fonctionnelle, mais peut seulement agir comme facteur précipitant chez des individus prédisposés; elle provoquerait donc un désordre mental qui ne serait pas apparu autrement ou ne serait survenu que plus tard. Certains croient que l'expérience de la marihuana est potentiellement dangereuse pour les sujets ayant une prédisposition à la schizophrénie.

Par ailleurs, même si la marihuana n'engendre pas de tolérance et ne provoque pas de dépendance physique et par conséquent pas de syndrome de sevrage, son principal effet nocif serait de créer le besoin de sensations fortes par usage de produits plus puissants (LSD, amphétamines associées le plus souvent aux barbituriques, héroïne). La quasi totalité des jeunes héroïnomanes hospitalisés — volontairement — dans un hôpital psychiatrique de la région parisienne avait commencé par fumer la marihuana. Tous ces faits apparaissent suffisamment indiscutables et contrôlés pour être portés à la connaissance des consommateurs de marihuana ou de leurs supporters qui prétendent que l'action toxique du cannabis n'a jamais été démontrée.

Lysergamide et descendance. — Les travaux de Zellweger, de Alexander, de Auerbach, de Geber ont attiré l'attention sur l'induction possible par le LSD de malformations congénitales. L'observation de Zellweger et coll. porte sur le cas d'une petite fille, née d'une mère ayant absorbé du LSD à quatre reprises au début de grossesse. A la naissance, le bébé présentait un syndrome aplastique unilatéral d'un membre ainsi que des ruptures chromosomiques dans un certain nombre de cellules. Celles-ci étaient également présentes chez les parents, tous deux utilisateurs de lysergamide. Ces résultats sont discutés par Sato et Pergament qui, dans des conditions similaires, rapportent la naissance d'un enfant parfaitement normal et ne présentant aucune altération chromosomique notable.

Chez l'Animal, Auerbach a trouvé quelques anomalies du système nerveux chez des embryons de souris dont les mères avaient reçu 1 γ /kg de LSD. Alexander *et coll.* ont remarqué une mortalité anormale des foetus de rat dont les mères avaient reçu 5 γ /kg de LSD. Par contre Fabro, Warkany et, plus récemment, Radouco-Thomas et Nosal ne trouvent aucune action tératogène même à la dose de 50 γ /kg. Les résultats rapportés sont

trop lin
la pote
ces cas
lies chr
congén

METABO

Le s
phétari
me con

Lys
tion int
plasma
demi-v
libre, r
plus le
il exist

Le l
le cerv
minute

— le
nogène

— de
précisée
(Boyd, S

— le
LSD au
dans l'u
LSD co
métabo

Me
fortes
dose
Ces f
la m
corre
alcool
admir

trop limités et trop contradictoires pour que l'on puisse se prononcer sur la potentialité tératogénique du LSD. Il n'est pas possible, sur la base de ces cas isolés, d'établir une corrélation valable entre la présence d'anomalies chromosomiques dans certaines cellules et l'induction de malformations congénitales dans la descendance d'utilisateurs d'agents hallucinogènes.

METABOLISME

Le simple rappel des recherches effectuées sur le métabolisme des amphétamines suffirait à remplir largement le temps qui m'est imparti. Je me contenterai donc d'évoquer les points les plus importants.

Lysergamde. — L'administration orale de LSD est suivie d'une résorption intestinale qui, chez l'Homme et chez le rat, est très rapide. Au niveau plasmatique, les phénomènes diffèrent selon les espèces. Chez le rat la demi-vie plasmatique du LSD varie de 17 à 30 minutes; la substance est libre, non fixée aux protéines. Chez l'Homme, le métabolisme est beaucoup plus lent, la demi-vie plasmatique étant d'au moins 175 minutes; en outre, il existe une fixation protéique plus ou moins importante.

Le LSD est distribué dans tous les tissus, sans affinité particulière pour le cerveau. Le foie détruit 50 % environ de la dose initiale en quelques minutes. Les métabolites connus du LSD sont:

— le 2-oxy-LSD, formé par le foie, extrêmement labile, sans action hallucinogène (Axelrod *et coll.*);

— des hydroxy-LSD et hydroxy-iso-LSD dont les formules n'ont pas été précisées, retrouvés dans l'urine sous forme de dérivés glucurono-conjugués (Boyd, Slaytor *et coll.*);

— le 13-hydroxy-LSD, décrit par Szara, a été produit *in vitro* par contact du LSD avec des homogénats de foie de rat ou de cobaye; il n'a pas été retrouvé dans l'urine humaine. Il est intéressant de constater que la position 13 dans le LSD correspond à la position 6 du noyau indol des dialcyltryptamins qui se métabolisent en donnant le dérivé 6-hydroxylé (fig. 1).

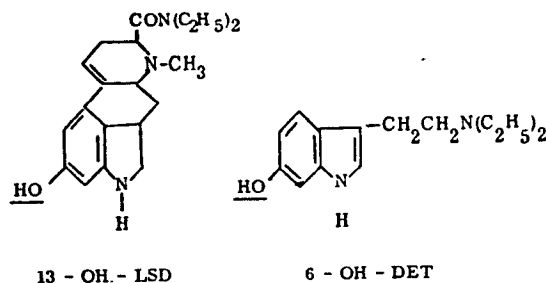


Fig. 1

Mescaline. — Les effets hallucinogènes de la mescaline nécessitent de fortes doses pour être observés chez l'Homme; une grande fraction de la dose administrée est déjà éliminée par l'urine lorsqu'ils se manifestent. Ces faits plaident en faveur d'un métabolite actif (Friedhoff). *In vivo*, la mescaline subit une désamination oxydative conduisant à l'aldéhyde correspondant, lui-même réduit en alcool et oxydé en acide. Aldéhyde et alcool seraient plus hallucinogènes que la mescaline. Cependant, après administration de mescaline C₁₄, il n'a pas été possible de retrouver

ces composés dans le cerveau du chat. Dans l'urine on retrouve seulement l'acide 3, 4, 5-triméthoxy phénylacétique.

Psylocine et Psylocybine. — On admet généralement que le groupement ester phosphorique de la psylocybine est rapidement hydrolysé. La psylocine est retrouvée dans l'urine sous sa forme initiale.

Dialcyltryptamine. — Les travaux ont porté sur les diméthyl, diéthyl et dipropyltryptamine. Une désamination oxydative conduit à l'acide indolacétique qui est éliminé par l'urine. Une autre partie de la molécule est hydroxylée en 6 et conduit à une 6-hydroxydialcyltryptamine puis à une 6-hydroxymonoalcyltryptamine qui, toutes les deux, par désamination oxydative conduisent à l'acide 6-hydroxyindolacétique (fig. 2). Les dosages urinaires (tableau VIII) laissent supposer qu'il y a d'autres transformations. On a invoqué une formation de dérivés 4 ou 5 hydroxylés et surtout une cyclisation des métabolites 6-hydroxylés, conduisant à des dérivés de la β -carboline (fig. 2). Il est intéressant de constater que l'on aboutirait ainsi à une structure comparable à celle de la harmine.

Amphétamines. — Deux grandes voies métaboliques dominent le métabolisme de l'amphétamine: la *p*-hydroxylation et la désamination (fig.

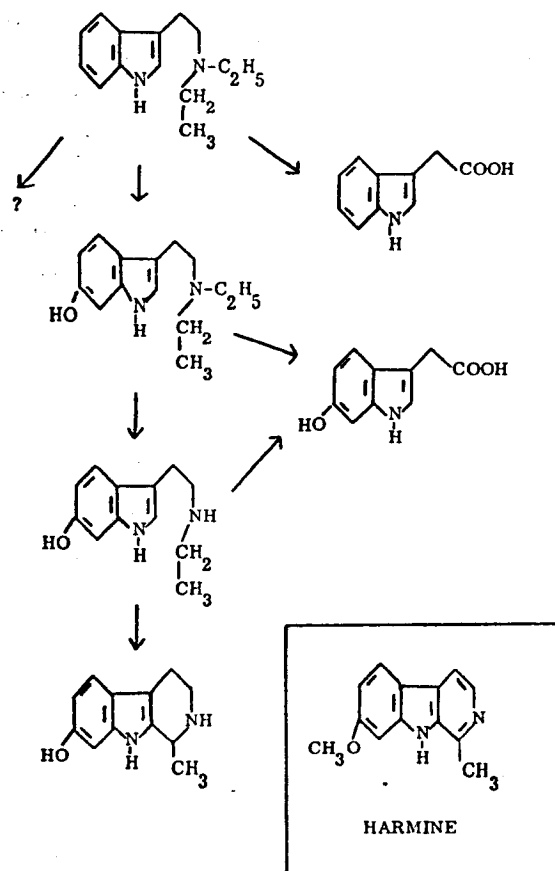


Fig. 2

TABLEAU VIII
EXCRETION URINAIRE DES METABOLITES DE DET et DPT
(24 heures - Homme) (Szara)

% de la dose	DET	DPT
DET ou DPT	3,68	1,04
6-OH-dérivé	4,04	0,76
Ac. Indolacétique	14,5	13,1

3). La première voie conduit à la *p*-hydroxyamphétamine et ultérieurement à la *p*-hydroxynoréphédrine (en petite quantité) et surtout aux dérivés sulfo ou glucuronoconjugués. La désamination, catalysée par les enzymes des microsomes hépatiques, nécessite la présence de NADPH et conduit à la méthylbenzylcétone, puis à l'acide benzoïque qui s'élimine sous forme d'acide hippurique (fig. 3). La vitesse du métabolisme et de l'excrétion dépendent largement du pH urinaire, un pH acide pouvant accélérer de près de 10 fois l'élimination. La demi-vie plasmatique de l'amphétamine, chez l'Homme, est fonction du régime. Axelrod a montré que cette demi-vie pouvait passer de 8 heures avec un régime acidifiant à 22 heures avec un régime alcalinisant.

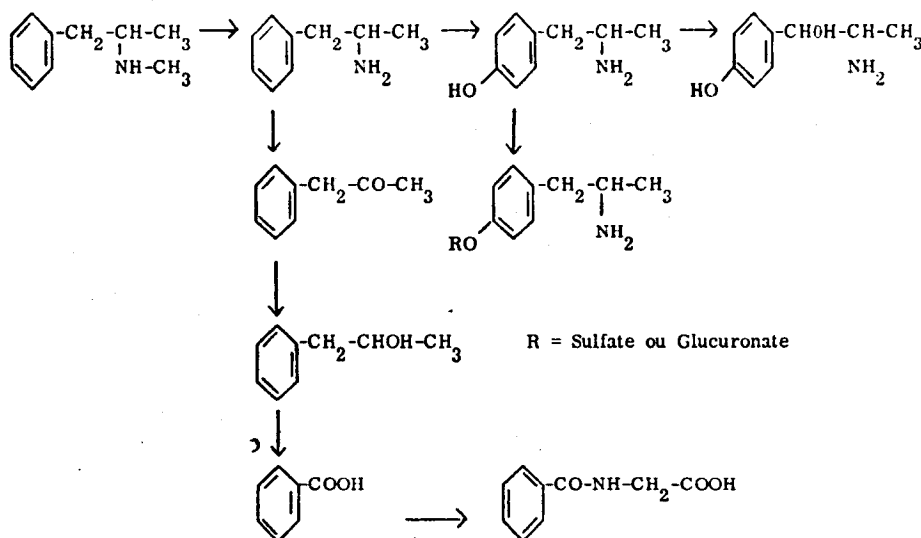


Fig. 3

Il existe de très grande différence dans le métabolisme de l'amphétamine en fonction des espèces. Le tableau IX indique les résultats obtenus par Axelrod, Dring ou nous-même, exprimés en pourcentage de la dose d'amphétamine administrée par voie buccale. La méthamphétamine est presque entièrement désaminée en amphétamine dans un premier temps. Une substitution sur l'azote, qui conduit à des phénylisopropylamines tertiaires, empêche la réaction de désamination et la formation des métabolites correspondants. Par contre, les amphétamines hallucinogènes

TABLEAU IX
DIFFERENCES DANS LE METABOLISME DES AMPHETAMINES

	Homme	Chien	Lapin	Rat
d-amphétamine	30 (c)	31 (a), 34 (b), 38 (c)	2 (a), 4 (c)	13 (a), 16 (b), 12 (c)
p-hydroxyamphétamine	3 (c)	20 (a), 12 (b), 7 (c)	4 (a), 7 (c)	31 (a), 22 (b), 48 (c)
benzylméthylacétone	3 (c)	5 (b), 3 (c)	22 (c)	0 (b, c)
acide benzoïque	20 (c)	34 (b), 32 (c)	27 (c)	2 (c)
	(a) Axelrod	(b) Boissier	(c) Dring	

substituées en 4 ne peuvent subir de para-hydroxylation et suivent la voie désaminative, comme nous l'avons vu pour la mescaline.

MÉCANISME D'ACTION

L'approche biochimique du mécanisme d'action des hallucinogènes a consisté à rechercher au niveau des différentes structures cérébrales une quelconque interaction entre ces substances et les médiateurs chimiques présumés de l'activité cérébrale. Les travaux ont porté sur les médiateurs probables les plus connus: acétylcholine accessible seulement par des dosages physiologiques et surtout catécholamines et 5-hydroxytryptamine que l'on peut doser en série par des méthodes chimiques. Mais d'autres substances ont été impliquées parmi lesquelles l'histamine, l'acide gamma-aminobutyrique la substance P.

De très nombreux faits biochimiques ont été mis en évidence; ils sont souvent contradictoires et plus souvent encore ininterprétables. Ils sont probablement tous indiscutables dans les conditions expérimentales définies, mais ils ne sont que bien rarement corrélés avec une modification comportementale, physiologique. C'est une chose de montrer qu'une substance X produit telle ou telle variation biochimique; cela en est une autre d'établir que la variation biochimique est en relation causale avec le fait physiologique que l'on cherche à expliquer. Malheureusement, la plupart des auteurs n'ont pas toujours fait cette différence et on allègrement mélangé l'hypothèse et la réalité. Parmi plusieurs centaines de publications, je tenterai de dégager quelques points parmi ceux qui me sont apparus les plus importants.

1. LSD

a) LSD et 5-hydroxytryptamine

L'hypothèse d'un simple antagonisme au niveau du cerveau entre LSD et 5-HT émise d'abord par Gaddum et reprise ensuite par Brodie et Costa est maintenant abandonnée pour un mécanisme plus complexe. L'administration de fortes doses de LSD provoque une augmentation du taux cérébral de 5-HT, sauf dans le cortex. La psilocine, la yohimbine, la diéthyltryptamine augmentent également ce taux, spécialement dans l'hypothalamus. La cinétique de cette augmentation correspond à celle des

modifications comportementales des animaux. Point important: seule la fraction particulaire, liée, de la 5-HT cérébrale est augmentée, alors que les inhibiteurs de la monoamineoxydase élèvent le taux de sérotonine cérébrale en augmentant la fraction libre. Parallèlement, on a observé que le LSD diminue d'environ 50 p. 100 l'élimination urinaire d'acide 5-hydroxy-indolacétique, métabolite essentiel de la 5-HT. On peut interpréter ces faits comme une augmentation de la fixation ou du stockage de la sérotonine dont la synthèse serait augmentée. Le mécanisme de cette fixation granulaire anormale de 5-HT pourrait s'expliquer par une action sur la substance fixatrice. Effectivement, le LSD à forte dose modifie les propriétés électrophorétiques des protéines du foie de rat, ce qui, bien sûr, ne prouve rien au niveau du cerveau.

On a supposé que les récepteurs capables de fixer le LSD présentent des analogies avec ceux de la 5-HT. Dans ces conditions, le LSD pourrait se fixer sur les récepteurs tryptaminergiques et en modifier la structure de façon telle que la vitesse ou la force de fixation de la liaison 5-HT-récepteurs soit augmentée. Quel que soit le mécanisme de l'interaction LSD-5-HT, cette hypothèse de travail retient l'attention de nombreux chercheurs, car à chaque fois que l'on modifie la teneur ou la nature de la sérotonine cérébrale, on observe des modifications importantes dans l'action pharmacologique du lysergamide.

b) LSD et adrénochrome

C'est à Hoagland que l'on doit l'hypothèse d'une médiation adrénergique de l'action hallucinogène du LSD. Les arguments avancés supposent l'activité hallucinogène des dérivés oxygénés de l'adrénaline: adrénolutine et adrénochrome. Mais l'existence de ces dérivés chez le schizophrène ou chez l'Homme sain après administration de LSD n'a jamais pu être démontrée avec certitude.

2. ESTERS GLYCOLIQUES ET BENZYLICIQUES

Quatre modalités possibles ont été envisagées pour expliquer l'action de ces substances qui sont de puissants anticholinergiques et qui, à fortes doses, diminuent le taux d'acétylcholine cérébrale:

a) le blocage des récepteurs cholinergiques; cette hypothèse a le mérite d'expliquer l'effet de ces substances par un seul mécanisme, quel que soit le niveau d'action considéré, périphérique ou central;

b) une altération du métabolisme de l'acétylcholine (diminution de la synthèse ou augmentation de la destruction);

c) une modification de la perméabilité des granules à l'acétylcholine. Ces deux hypothèses demandent à être étayées par des résultats expérimentaux solides, difficiles à apporter dans l'état actuel de la technologie;

d) une atteinte des mécanismes de commande de libération et de stockage de l'acétylcholine. Cette hypothèse semble la plus retenue comme base de recherche à l'heure actuelle.

3. AMPHÉTAMINES

L'amphétamine interfère avec le métabolisme des cathécholamines cérébrales. Bien que l'unanimité ne soit pas encore faite entre tous les cher-

cheurs, on admet généralement une double action qui peut seulement être résumée très succinctement.

Les effets excitomoteurs seraient en rapport avec une libération de la noradrénaline, en particulier au niveau de l'hypothalamus. Les effets « psychotiques » et donc les effets hallucinogènes, seraient en rapport avec une augmentation du taux de dopamine. L'administration de d-amphétamine entraîne une augmentation de la dopamine au niveau du cortex, de l'hippocampus et surtout du striatum. De plus, les récepteurs dopaminergiques des corps striés pourraient être stimulés directement par l'amphétamine. Cette stimulation serait responsable des stéréotypies si caractéristiques observées chez le Rat. L'antagonisme puissant exercé par les neuroleptiques phénothiaziniques et butyrophénoniques vis-à-vis des stéréotypies amphétaminiques s'expliquerait par un blocage des récepteurs dopaminergiques bien que, comme vient de le démontrer Glowinski, les phénothiazines augmentent le turn-over de la dopamine au niveau du striatum. Le blocage de ces récepteurs ou un abaissement du taux de dopamine à leur niveau entraînerait des effets parkinsonoïdes (catalepsie chez le Rat) supprimés par les substances stimulant les récepteurs (amphétamine, en partie antiparkinsoniens de synthèse) ou augmentant le taux de dopamine (L-Dopa). Partant du mécanisme d'action des hallucinogènes, nous voici arrivés au traitement de la maladie de Parkinson!

CONCLUSION

Cette brève évocation de la pharmacologie, de la toxicologie et du métabolisme des substances hallucinogènes a montré tout le chemin qui reste à parcourir. Peu de faits démontrés, beaucoup d'incertitude, d'à peu près, de controverses. Essayons toutefois de dégager quelques timides conclusions:

1. La notion de substance hallucinogène reste confuse; elle est difficile à préciser, même chez l'Homme; sa réalité reste à démontrer chez l'Animal. Chez ce dernier, on peut espérer trouver des équivalences.
2. Comme tout agent pharmacologique, chacune de ces substances possède à elle seule plusieurs activités, dont seules, celles en rapport avec l'activité mentale ont été évoquées dans cet exposé. Le tableau X indique les actions non-psychotropes essentielles de quelques psychodysléptiques. Ces activités compliquent la tâche du chercheur pour approcher la spécificité de l'action hallucinogène.
3. La méthodologie actuellement à notre portée chez l'animal ne permet pas d'objectiver sans ambiguïté l'action hallucinogène ni même l'action psychodysléptique. Toutes ces substances provoquent des réponses difficilement interprétables sur le comportement global, les réflexes conditionnés, l'électrogénèse cérébrale.
4. Toutes ces substances provoquent un certain degré de dépendance psychique qui explique leur « vogue » actuelle dans certains milieux. Elles peuvent entraîner des psychoses transitoires, tout au moins chez le sujet prédisposé. A côté de cette toxicité « psychique », elles possèdent une toxicité « somatique » indiscutable, qui peut être faible pour le cannabis, relativement élevée pour les amphétamines et les barbituriques.

Amphétamine

Lysergamine

Morphine

Cocaïne

Délirogène

Barbiturique

Caféine

A ce titre
problème
stances c

5. Le
suivis da
d'action
impliqué
logique
médiatou
quées de
halucino
xytrypta
cause à c
si ces me
moment
si la rela
pas è el
biochim
peut im
heur. Il
correspo

6. L'
de patie
marqué
core et
métabol

Le g
tie dont
preuve.
politici
cinogèn
résultat
coup d
désespo
essayer

Tableau X
Actions non-psychotropes essentielles des psychodysléptiques.

<i>Amphétamines</i>	Sympathomimétique indirect, stimulant respiratoire, action anti-sommeil.
<i>Lysergamide</i>	Antisérotonine, vasoconstricteur, sympathomimétique.
<i>Morphine</i>	Analésique, dépresseur respiratoire.
<i>Cocaïne</i>	Anesthésique local, sympathomimétique indirect.
<i>Délirogènes</i>	Parasympatholytique, spasmodique, analésique (parfois), antiparkinsonien (parfois).
<i>Barbituriques</i>	Hypnotique.
<i>Caféine</i>	Analeptique cardiaque, diurétique, sympatholytique.

A ce titre, elles se comportent comme tout agent pharmacologique et le problème véritable est d'étudier l'action toxique en fonction des circonstances d'administration (dose, rythme, durée, etc...).

5. Le mécanisme d'action a fait l'objet de très nombreux travaux poursuivis dans l'anarchie totale. Il importe en effet de préciser le ou les lieux d'action au niveau du cerveau et de démontrer le processus biochimique impliqué. Les études doivent se référer constamment à l'action pharmacologique provoquée par les substances étudiées. Il est possible que les médiateurs réels ou supposés de l'activité nerveuse cérébrale soient impliqués dans le mécanisme d'action. Effectivement, on constate que les hallucinogènes modifient le métabolisme de l'acétylcholine, de la 5-hydroxytryptamine, de la noradrénaline ou de la dopamine. Aucun rapport de cause à effet n'a encore pu être démontré et l'on est en droit de se demander si ces modifications ne sont pas seulement un épiphénomène, si la mode du moment n'a pas dangereusement biaisé les programmes de recherches, si la relative facilité de l'étude du métabolisme de ces médiateurs n'explique pas à elle seule l'intérêt qui lui est porté et si, en réalité, le phénomène biochimique responsable ne se produit pas à un tout autre niveau que l'on peut imaginer facilement mais aborder efficacement avec moins de bonheur. Il faut néanmoins souhaiter que certaines des découvertes récentes correspondent à une certaine réalité des faits.

6. L'étude métabolique des substances psychotropes est une question de patience. De nombreux résultats positifs sont déjà acquis. Des molécules marquées à très haute activité spécifique permettront d'aller plus loin encore et les synthèses organiques qui suivront permettront de savoir si ces métabolites sont actifs.

Le gouffre d'ignorance devant lequel nous nous trouvons et la modestie dont les cliniciens, les pharmacologues et les biochimistes doivent faire preuve, contraste avec l'assurance des sociologues, des psychologues et des politiciens lorsqu'ils discutent des problèmes posés par les substances hallucinogènes et utilisent comme arguments, scientifiques à leurs yeux, des résultats qui ne sont à peine que des hypothèses. Il est vrai qu'il faut beaucoup de vent pour faire une tempête. Cela pourrait être une raison de désespérer. Je pense, au contraire, que c'est une raison de plus pour essayer de comprendre et travailler.