

Thérapie, 1970, XXV, 1059-1066

Les hallucinogènes et la psychopharmacologie du réflexe conditionné (*)

Par JOSEPH SIVADJIAN

Institut Pasteur, 25, Rue du Docteur Roux, 75 - Paris (XV^e)

RAPPEL HISTORIQUE

L'étude physiologique des réflexes conditionnés est due, comme l'on sait, à PAVLOV, dont les élèves ont été ensuite les continuateurs de l'œuvre du Maître.

D'autre part, la psychopharmacologie a pour origine les essais réalisés par MOREAU, de Tours, en 1845, sur le haschisch et d'autres drogues administrées à lui-même ou à d'autres personnes, de même que les observations méthodiques faites par KRAEPELIN, en 1883, sur les effets de l'alcool chez l'homme et sur son comportement psychique.

Mais la psychopharmacologie expérimentale, c'est-à-dire l'étude portant sur les animaux, a commencé réellement le jour où l'on a pensé à agir par des moyens chimiques sur les différents comportements psychiques des animaux de laboratoire.

Aussi, en 1934, lorsque j'ai entrepris des études pharmacologiques sur les réflexes conditionnés, la psychopharmacologie expérimentale était un domaine à peine abordé. C'est D. I. MACHT qui, avec ses collaborateurs, avait apporté, dès 1920, quelques notions précises, en s'adressant spécialement aux antipyrétiques. Dans l'introduction de son travail, il disait en effet d'une façon prophétique : « the domain of what we may be permitted to call psychopharmacology, is virgin soil, full of promise ».

Puis, après avoir essayé sur lui-même et sur ses collaborateurs l'action des antipyrétiques, il avait construit un labyrinthe circulaire et ayant placé les rats à l'intérieur de ce labyrinthe, il avait noté le temps que ces animaux mettaient pour apprendre le chemin conduisant vers la nourriture placée au milieu de celui-ci. On les traitait ensuite soit par les alcaloïdes de l'opium, soit par des anti-

(*) Communication présentée à la séance du 15 avril 1970 de la Société française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.

pyrétiqes et il avait constaté qu'un grand nombre de ces produits avaient la faculté de troubler la mémoire, de sorte que, suivant l'intensité de leur action, les erreurs commises par les animaux pour atteindre leur but augmentaient plus ou moins.

Malgré ces résultats intéressants, les expériences de cet auteur sont restées à peu près inconnues à cette époque et n'ont pas eu de continuateurs.

Le véritable départ de la psychopharmacologie moderne a été donné par l'introduction du test du réflexe conditionné de fuite en pharmacologie au cours d'expériences dont le projet m'a été suggéré pendant que je travaillais à la rédaction de mon ouvrage sur le Temps, thèse de Doctorat pour les Lettres.

J'ai pensé en effet que ce test que WARNER avait utilisé pour ses expériences de pure psychologie animale, pouvait très bien convenir à des expériences de psychopharmacologie chez les animaux.

WARNER avait montré à l'aide de cette technique, que le rat était capable d'apercevoir les durées. Une boîte ayant été séparée en deux par une barrière transversale de faible hauteur, il pouvait charger à volonté, soit l'une, soit l'autre moitié du sol de cette boîte, composé de fils métalliques parallèles et équidistants. Pour échapper au choc électrique, l'animal devait sauter par-dessus cette barrière. Si à cette excitation électrique on associait une sonnerie que l'on mettait en marche 1, 10, 20 et 30 secondes auparavant, l'animal apprenait à associer le son avec l'excitation électrique et le fonctionnement de la sonnerie seule suffisait à le déterminer à sauter dans l'autre compartiment sans qu'il y ait excitation électrique, à condition que l'intervalle qui sépare la sonnerie de l'excitation ne soit pas supérieur à vingt secondes. La durée de 30 secondes semblait être trop longue pour la formation de l'association, 20 secondes étant la durée maximum pouvant conduire à celle-ci.

En reproduisant cette expérience de WARNER au chapitre XVIII « Les bases physiologiques de la notion du temps » de l'ouvrage cité, j'ai eu l'idée d'obtenir la modification de cette durée dans la manifestation du réflexe conditionné et de la manifestation elle-même, en agissant sur les processus psychiques de l'animal par des moyens chimiques et pharmacologiques.

J'ai pu ainsi montrer, au cours de mes expériences de 1934, que les sympathicolytiques de synthèse, tels que le diéthylaminométhyl-3 benzodioxane et le dipipéridinométhyl-3 benzodioxane supprimaient le réflexe conditionné de WARNER, c'est-à-dire que le rat, traité par ces produits, ne passait plus dans le compartiment voisin pour échapper au choc électrique, quand on lui faisait entendre le signal sonore avertisseur du danger. Les expériences ont montré, en outre, qu'avant la disparition complète de tout mouvement réflexe, le temps que mettait l'animal pour exécuter le saut (temps de réaction) s'allongeait progressivement, et dans certains cas, devenait 5 fois plus long que le temps de réaction normal (*Ibid.*, p. 360-361).

En 1942, GELLHORN, aux Etats-Unis, reprenait ces expériences, à

l'aide
compa
consta
électri
tionné
Coo
ments
ration
cale a
tige po

Ain
tré qu
acétiq
saliva
de sal
par le
le chi
la solu
chez l
dition
deven
bien e
consci

Cep
des m
celui
phéno
sonore
électri
compa
nombr
mal p
d'aver
et il
entene

Cer
de l'a
qu'ell
parfai

A t
psych
ciation
devien
avec
humai

l'aide de la même technique, avec des rats entraînés à sauter d'un compartiment à l'autre dans une cage analogue à la mienne et il constatait que les convulsions produites par le métrazol, le choc électrique ou le coma insulinique rétablissaient le réflexe conditionné en état d'inhibition par l'arrêt des entraînements de l'animal.

COOK et WEIDLEY, au lieu de diviser la cage en deux compartiments, avec obligation à l'animal de traverser une barrière de séparation pour échapper au choc douloureux, ont placé une tige verticale au milieu de cette cage. Le rat doit alors grimper sur cette tige pour se soustraire à l'action du courant.

LA HIÉRARCHIE DANS LE CONDITIONNEMENT

Ainsi que je le disais au début de cet article, PAVLOV avait montré que si l'on administrait à un chien, *per os*, une solution d'acide acétique diluée, la sensation acide déclenchait aussitôt l'écoulement salivaire par suite d'un mécanisme réflexe, qui est un réflexe absolu de salivation. Mais si l'on faisait accompagner cette présentation par le déclenchement d'un signal sonore, après avoir répété devant le chien pendant plusieurs fois simultanément la présentation de la solution acide et l'audition du signal sonore, on voyait s'établir chez l'animal un acte réflexe dit conditionné, car dorénavant l'audition seule du signal sonore, sans la présentation de la solution, devenait suffisante pour déclencher l'écoulement salivaire. Mais, bien entendu, c'est un acte réflexe qui se passe en dehors de la conscience de l'animal.

Cependant, un réflexe conditionné plus évolué dans la hiérarchie des mécanismes nerveux et psychiques (neuropsychologiques) c'est celui du réflexe conditionné de fuite, à la base duquel il existe un phénomène d'apprentissage. On fait entendre à l'animal un signal sonore, tandis qu'il reçoit en même temps dans ses pattes un choc électrique douloureux, ce qui l'oblige à fuir pour s'abriter dans le compartiment voisin de la cage où il se trouve. Après un certain nombre de séances dont la durée dépend des dispositions de l'animal pour un tel apprentissage, celui-ci apprend à associer le signal d'avertissement sonore avec le danger imminent du choc électrique et il se dépêche à le fuir dès que le signal commence à se faire entendre.

Certains auteurs préfèrent un signal lumineux, mais le problème de l'apprentissage reste le même. Donc, la fuite de l'animal, bien qu'elle soit un mouvement réflexe, est cependant un acte dont il est parfaitement conscient.

A un stade encore plus élevé, nous abordons les mécanismes psychiques chez l'homme et nous trouvons ce qu'on appelle l'association des idées en vertu de laquelle la suggestion d'une idée devient la cause de l'évocation réflexe d'une autre idée en rapport avec la première. Tout le problème de l'éducation et du langage humains est basé sur cette association des idées.

De sorte que l'étude approfondie des modalités des altérations chez l'animal de cette association : excitation conditionnée-excitation non conditionnée, pouvait nous être d'une certaine utilité dans la compréhension de la genèse des troubles psychopathologiques des associations des idées chez l'homme conduisant aux hallucinations.

J'ai constaté ainsi que la mescaline, alcaloïde connu comme ayant une activité hallucinogène chez l'homme, ne supprimait pas le réflexe conditionné de fuite chez le rat, et que, au contraire, chez certains individus, elle était capable de provoquer des réactions comparables à l'état hallucinatoire chez l'homme.

Mais, depuis 1934, date de ces expériences, de nouvelles substances chimiques hallucinogènes ont été décrites et expérimentées par les chimistes et les pharmacologistes.

C'est ainsi qu'ayant choisi cette fois le cobaye comme sujet d'expériences, j'ai étudié l'action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le réflexe conditionné de fuite chez cet animal. J'ai constaté que cette substance, connue également pour ses effets hallucinogènes chez l'homme, ne supprimait pas non plus le réflexe conditionné de fuite, mais que, au contraire, elle en modifiait la nature. L'animal, au lieu de fuir de son compartiment dans le compartiment voisin en entendant le signal sonore, manifestait un état d'affolement et de confusion, en courant en tous sens dans son propre compartiment et en tournant sans cesse sur place et ceci, aussi longtemps que durait le signal sonore.

CRITIQUE DE L'AUTOMATISME DANS LE CONDITIONNEMENT

La réalisation d'une expérience de ce genre demande évidemment beaucoup de temps et de patience. On a donc proposé des méthodes automatiques munies d'enregistreurs des mouvements de l'animal. Dans de telles méthodes, la durée du signal sonore d'avertissement étant absolument limitée, si l'animal, après dressage, ne change pas de compartiment dans l'intervalle de cette durée, il reçoit automatiquement un choc électrique qui l'oblige à changer de compartiment.

Cette méthode automatique, avec une durée de signal imposée une fois pour toutes, ne tient pas compte des variations du temps de réaction qui peuvent survenir normalement au cours d'une séance et, à plus forte raison, quand l'animal est sous l'influence d'un traitement chimique, de sorte que s'il n'exécute pas le mouvement prescrit dans le temps fixé à l'avance, il est considéré comme ayant perdu son réflexe de fuite.

Dans l'appareil de MOORE et RECH, on illumine une lampe pendant 5 secondes et puis on établit pendant 5 secondes également un courant électrique dans les filaments qui garnissent le sol du compartiment éclairé par la lampe. Si l'animal change de compar-

timent au cours des 5 premières secondes de l'éclairage, il évite ainsi de recevoir le courant, sinon, il est obligé de faire ce mouvement sous la contrainte du courant électrique qui, après avoir été maintenu pendant 5 secondes, est coupé en même temps que l'éclairage, dont la durée totale est ainsi de 10 secondes.

Au cours d'une session, on effectue 20 essais dans les conditions ci-dessus décrites, à 30 secondes d'intervalles. Les rats qui apprennent à éviter 16 fois le choc électrique sur les vingt auxquels ils sont soumis, sont considérés comme étant dressés pour l'expérimentation.

Dans la méthode de SMYTHIES et SYKE, les expériences durent pendant deux heures, à raison de 7 séances de 20 essais ; on fait donc au total 140 essais au cours de ces deux heures d'expérimentation et les auteurs retiennent les rats qui ont appris à éviter 80-85 p. 100 des chocs auxquels ils sont soumis.

Mais dans une expérience de psychopharmacologie, on ne doit pas considérer un être vivant, même s'il s'agit d'un animal, comme un automate et lui imposer des réactions strictes et déterminées à l'avance. Tout d'abord, il est excessif d'imposer à un rat une séance expérimentale d'une durée de deux heures et de le soumettre 140 fois au cours de cette séance, à des chocs électriques douloureux. Certes, un rat bien dressé trouve le moyen d'éviter ces chocs, au moins dans les 85 p. 100 des cas, comme admettent les auteurs, mais une telle succession de punitions, même si elles sont évitées, peut provoquer chez l'animal un état d'anxiété, celui de l'attente, avec angoisse, du prochain signal d'alerte, ce qui peut fausser toutes les données du problème.

SMYTHIES et SYKES appellent en outre temps de réaction, le temps qui passe depuis le début du signal sonore jusqu'à la fin, lorsque l'animal en sautant, coupe la sonnerie ; mais si le réflexe conditionné est aboli ou même retardé dans sa manifestation, le saut n'a lieu que sous l'effet de l'excitant électrique ; le courant est alors interrompu, en même temps que le signal sonore, dès que l'animal a passé dans le compartiment voisin. Ce passage ayant eu lieu sous la contrainte de l'excitant douloureux, le temps mesuré n'est plus un temps ayant un sens psychologique. Si l'animal n'a pas réagi immédiatement à l'excitation douloureuse, c'est que, ou bien il se trouve sous l'effet analgésique du médicament ou sous son effet paralysant, effets purement nerveux et nullement psychiques. Le temps de réaction ayant un sens psychopharmacologique est le temps que l'animal met pour exécuter son mouvement réflexe conditionné ; ce temps peut s'allonger plus ou moins, sans que le réflexe soit aboli pour autant. L'effet paralysant probable est un facteur important conduisant à des conclusions inexactes dans le dispositif, surtout où l'animal doit grimper sur une tige verticale.

Ainsi, dans le dispositif automatique, l'augmentation du temps de réaction du réflexe conditionné sous l'effet du traitement chimique est exclue, de sorte que, si l'animal n'a pas changé de compartiment en 5 secondes, le réflexe conditionné est considéré comme

étant aboli et, obligatoirement, il reçoit un choc électrique.

Cependant, si l'animal traité par ce moyen chimique n'a pas pu sauter au bout de ces 5 secondes, c'est que le temps de réaction du réflexe conditionné étant augmenté, il est devenu plus long que ce temps réglementaire. Dans ces conditions, l'animal étant obligé à sauter sous l'effet de l'excitant douloureux, ce qu'on enregistre sous le nom de temps de réaction, est un temps hybride qui comporte le temps de réaction du réflexe, modifié sous l'effet du traitement, et le temps de réaction vis-à-vis de l'excitant électrique ; ce temps de réaction, ainsi enregistré, est dépourvu de sens psychique ; il ne reflète que la réaction de l'animal vis-à-vis d'une sensation douloureuse, manifestation purement nerveuse.

CHANGEMENT DE LA NATURE DANS LE CONDITIONNEMENT

Ainsi, avec le LSD-25, nous voyons que, même lorsque l'animal ne saute pas dans le compartiment voisin, le réflexe conditionné n'est pas aboli cependant ; sa nature est changée seulement, car au lieu de traverser la barrière, en entendant le signal sonore, l'animal qui est dans un état de confusion psychique, se met à la recherche de celle-ci par ses mouvements désordonnés. Dans l'appareil automatique, le réflexe serait enregistré comme étant aboli.

L'étude des produits hallucinogènes par la méthode du réflexe conditionné présuppose par conséquent l'exclusion de toute méthode automatique. On suit de près le comportement de chaque animal et on règle sa conduite selon ce comportement. Afin de se rendre exactement compte de l'état psychique d'un patient, un psychiatre ne pouvait pas agir autrement, sinon qu'en l'examinant avec soin et en lui posant des questions, et non pas en le confiant à un instrument enregistreur.

LES ÉTATS INTERMÉDIAIRES DANS LE CONDITIONNEMENT

Pour justifier ce que je disais plus haut à propos de l'automatisme avec un signal avertisseur du conditionnement d'une durée strictement limitée et fixée à l'avance, j'ai voulu savoir dans quelles limites le temps de réaction du cobaye vis-à-vis du signal était susceptible de variation à l'état normal et j'ai mesuré ce temps un certain nombre de fois, avant le traitement par le LSD, chez un cobaye pesant 590 grammes et voici ce que j'ai enregistré en secondes : 5, 3, 2, 3, 2, 5, 14, 14, 9, 5, 5, 3. La fois suivante le cobaye ayant refusé de sauter, je lui envoie un choc. Il commence alors un mouvement continu d'aller et retour d'un compartiment à l'autre sans motif. Lorsqu'il s'arrête, à 14 h 53 exactement, je lui fais une injection de deux ampoules de LSD, à 0,1 mg chacune.

Deux mi
continu
même te
14 h 58
voisin e
à 15 h 0
mais le
lement,
met à co
exacteme
le signal
dant 40
mouvem
A 15 h 3
réflexe e

Avec
condition
l'animal
en tour
sauter d
sa place
lorsqu'on
tres fois
que l'ani
le bond
du signa
disparu
tation co
présence
possible
le cas d
fuite en

Cook (L.
CO
Cook (L.
ma
mo
Moore
de
in
SIVADJIAN
PS
SIVADJIAN
ly
Sc

Deux minutes après cette injection, il recommence son mouvement continu d'aller et retour sans y avoir été invité ; il se gratte en même temps et il tousse deux fois. Le signal sonore retentit à 14 h 58 et l'animal fait un bond correct dans le compartiment voisin en l'espace de 2 sec. ; à 15 h, il fait de même en 5 sec. et à 15 h 02, en 4 sec. A 15 h 05, le signal retentit une nouvelle fois, mais le cobaye réagit alors en 13 secondes, avec des signes d'affolement, c'est-à-dire qu'au lieu de changer son compartiment, il se met à courir à droite et à gauche sur place. A 15 h 10, tout se passe exactement comme la fois précédente, tandis qu'à 15 h 25, quand le signal sonore se met à retentir, le cobaye n'ayant pas bougé pendant 40 secondes, je lui administre un choc. Il commence alors un mouvement continu de va et vient qui dure pendant trois minutes. A 15 h 30, j'interroge encore une fois l'animal et je constate que le réflexe est rétabli avec un temps de réaction normal de 4 secondes.

Avec des produits non hallucinogènes, mais actifs sur le réflexe conditionné, on constate parfois que, le réflexe sans être aboli, l'animal se montre hésitant à le suivre ; il réagit au signal sonore en tournant sa tête à droite et à gauche, avant de se décider à sauter dans le compartiment voisin, cependant qu'il en revient à sa place antérieure d'une façon correcte et dans un temps normal, lorsqu'on lui fait entendre une nouvelle fois le signal sonore. D'autres fois, on doit recommencer la sonnerie plusieurs fois et il arrive que l'animal, qui n'avait pas réagi aux premières injonctions, fasse le bond attendu à la cinquième ou même à la huitième répétition du signal et le réflexe conditionné n'est définitivement et totalement disparu que si l'animal reste absolument indifférent à toute excitation conditionnée, auditive ou visuelle ; c'est-à-dire que, entre la présence d'un réflexe normal de fuite et son absence totale, il est possible de constater toute une série d'états intermédiaires et, dans le cas des hallucinogènes, le changement complet du réflexe de fuite en celui d'une course éperdue sans but précis.

BIBLIOGRAPHIE

- COOK (L.) et WEIDLEY (E.). — Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 740-752.
- COOK (L.), WEIDLEY (E.), MORRIS (R.) and MATTIS (P.). — Neuropharmacological and behavioral effects of chlorpromazine. *J. Pharmacol. exptl. Therap.*, 1955, **113**, 11.
- MOORE (K. E.) et RECH (R. H.). — Behavioral and norepinephrine-depleting effects of disulfiram in reserpine-pretreated rats. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1969, **180**, 413.
- SIVADJIAN (J.). — Le Temps. Etudes philosophique, physiologique et psychologique. Thèse pour le Doctorat d'Université, Paris, 1938.
- SIVADJIAN (J.). — L'action de la mescaline et du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le comportement du Cobaye. *C. R. Acad. Sci.*, 1969, **268 D**, 984.

- SIVADJIAN (J.). — L'action du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD-25) sur le conditionnement et la sudation. *Thérapie*, 1970, 25, 813.
- SIVADJIAN (J.). — Etude pharmacologique d'un réflexe conditionné. *C. R. Acad. Sci.*, 1934, 199, 884.
- SIVADJIAN (J.). — Des antipyrétiques aux tranquillisants ou quarante années de psychopharmacologie expérimentale. *Thérapie*, 1960, 15, 1042.
- SIVADJIAN (J.). — Sur les origines de la psychopharmacologie expérimentale et du terme correspondant. *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1967, 151, 110.
- SMYTHIES (J. R.) and SYKES (E. A.). — The effect of mescaline upon the conditioned avoidance response in the rat. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1964, 6, 163.

RÉSUMÉ

Un nombre considérable de substances chimiques ont la propriété de faire disparaître le réflexe conditionné de fuite chez les rats et les cobayes. Mais, avant cette modification capitale, on constate généralement l'augmentation du temps de réaction du mouvement réflexe. Les méthodes automatiques actuellement pratiquées dans ce genre de recherches, avec un excitant conditionné, dont la durée est strictement limitée à l'avance font courir le risque de faire interpréter cette prolongation du temps comme une abolition du réflexe, si l'augmentation survenue est supérieure à la durée fixe du signal. Pour éviter une telle erreur, la durée du signal doit être réglée selon l'état psychique de l'animal soumis à l'expérience. Quant au LSD, cet hallucinogène, au lieu d'abolir ce réflexe, chez le Cobaye, modifie profondément sa nature et le transforme en une course éperdue sans but précis.

SUMMARY

A great deal of chemical substances posses the property to inhibit the conditioned avoidance reflexe in rats and guinea pigs. But before this important effect, the reaction time of the reflexe movement always increases. The automatic methods employed in these investigations with conditioning stimulus of strictly fixed duration in advance, may give rise to error, this prolongation of time being interpreted as an inhibition of the reflexe, if the increase is longer than the duration of the signal. In order to prevent such a mistake the duration of the sound signal must be regulated according to the behaviour of the animal submitted to the experiment. On the other hand, the hallucinogenic substance LSD, instead of inhibiting the avoidance reflexe of the guinea pigs, completely modifies its nature, and replaces it by a precipitated aimless running in place.
