

Cette étude préliminaire nous permettra d'aborder le même type de mesures dans l'ascite par hypertension portale expérimentale et dans les épanchements pathologiques chez l'Homme.

(Service de Médecine Nucléaire et de Biophysique [Directeur : M. Th. Planiol] et Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire [Directeur : M. J. Moline] du Service de Pneumo-Phthisiologie [Directeur : M. J. Baudouin, 37 - Tours).

C.R.Soc.Biol.(Paris) 165, 2391-2397 (1971).

PSI 309

Neurophysiologie.

Modifications du conditionnement des activités évoquées par couplage du son et de la lumière chez l'Homme, sous l'action de la psilocybine.

par F. LAFFONT et G. LELORD.

L'étude du conditionnement des potentiels évoqués permet de mettre en évidence, chez les enfants atteints de psychose, un type particulier d'acquisition [Lelord et coll. (1)]. Cette acquisition se manifeste par l'apparition, après le son conditionné, d'une onde lente négative de grande amplitude, très différente du « potentiel évoqué conditionné » [Lelord et coll. (2)].

Ce résultat nous a amenés à rechercher si un phénomène du même ordre ne pouvait pas être reproduit expérimentalement chez l'Homme normal. En effet, certaines substances dites psychodysléptiques sont susceptibles de créer, chez des sujets indemnes de troubles mentaux, des états psychotiques transitoires. Ces mêmes substances provoquent des modifications des potentiels évoqués chez l'animal et chez l'Homme [Bermont-Laffont (3)].

C'est pourquoi nous avons étudié l'évolution d'un conditionnement de potentiels évoqués, préalablement établi par couplage du son et de la lumière sur des étudiants volontaires après l'administration, au cours d'une seule séance, de psilocybine.

Technique. — Le stimulus conditionnel est un son bref de 4 ms, 1 Kc par seconde, 25 décibels au-dessus du seuil. Le stimulus inconditionnel est un éclair de 0,1 ms fourni par une lampe située à 40 cm des yeux du sujet et donnant un éclairage de 1.200 lux.

(1) G. Lelord, F. Laffont, P. Anglade et J. Wingerter, Congrès international de Psychiatrie, Mexico, 1971 (à paraître).

(2) G. Lelord, J. Calvet, A. Fourment et J. Scherrer, C. R. Soc. Biol., 1958, t. 152, p. 1097.

(3) F. Bermont-Laffont, Thèse de doctorat es Sciences Naturelles, Marseille, 1969, 168 p.

lium dans les

onstante pen-
dans le com-
ps : t = 0,
ons (6) et (7)

on peut ainsi

leau les taux
de turn-over
aque animal.

ristiques des
aine. Le sys-
mpartiments

de turnover
heure⁻¹)

18.10-

18. »

14. »

18. »

10. »

18. »

0. »

0. »

correspon-
apidité des
échanges

x. 389.

t. 13, p. 668.

Les électrodes sont posées sur le scalp au niveau du vertex, des régions frontale, temporale et occipitale ; l'électrode de référence est placée sur le lobe de l'oreille. Les réponses évoquées sont moyennées par séries de 20, à l'aide d'un analyseur digital à 400 canaux ; le temps d'intégration est de 2 s.

39 expériences ont été effectuées. Deux séances de 1 heure sont d'abord prévues pour chaque sujet, chaque séance comportant 10 séries de 20 stimulations appliquées à des intervalles de temps variables. Les deux premières séries correspondent à l'application du son seul ; pour les 16 autres séries, les deux stimulations sont couplées, le son précédant la lumière de 700 ms. Dans les 2 dernières séries de la deuxième expérience, le son est à nouveau donné seul. Une troisième séance est ensuite effectuée sous psilocybine (10 mg par voie orale). L'enregistrement se déroule de 30 à 60 mn après l'ingestion de ce produit.

Le protocole expérimental habituel comporte donc pour chaque sujet l'enregistrement d'environ 30 traces, 20 traces avant l'administration de la drogue (2 traces pour le son seul, 16 traces pour le son des couples son-lumière, 2 traces pour le son conditionné) et 10 traces sous psilocybine (8 traces pour le son des couples son-lumière et 2 traces pour le son conditionné).

Le sujet est ensuite soumis non seulement aux enregistrements mais à différents examens cliniques et paracliniques qui ne seront pas développés ici. Les troubles observés sont constants mais leur aspect et leur intensité varient beaucoup suivant les sujets. Cette variabilité dépend certainement à la fois de facteurs relativement simples comme le poids corporel, l'horaire pré- ou post-prandial de l'examen, mais également de susceptibilités individuelles que les examens complémentaires cherchent à préciser.

Résultats. — Les modifications du potentiel évoqué par le son au cours des expériences de couplage du son et de la lumière sont étudiées sur le vertex et sur l'aire occipitale.

CONDITIONNEMENT SENSORI-SENSORIEL SANS DROGUE. — *Potentiels évoqués.* — Le potentiel évoqué par le son sur le vertex, apparaît de façon régulière avant le conditionnement (cf tableau I). Il est marqué par une onde positive culminant à 125 ms (écart-type = 15 ms) suivie par 2 ondes négatives culminant respectivement à 218 ms (écart-type = 15 ms) et à 360 ms (latence plus variable, écart-type = 34 ms). Son amplitude moyenne est de 13 μ V (écart-type = 5 μ V). Cette réponse est peu modifiée par le couplage des stimulations, seules les premières séances de stimulations couplées l'augmentent passagèrement.

Le potentiel évoqué sur l'aire occipitale présente une morphologie proche du potentiel évoqué sur le vertex ; il est caractérisé par une onde positive culminant à 132 ms (écart-type = 19 ms) suivie par 2 ondes négatives culminant respectivement à 218 ms (écart-type = 15 ms) et à 348 ms (écart-type = 46 ms) ; son amplitude moyenne est de 11,5 μ V (écart-type = 5 μ V). Il n'apparaît que chez 10 sujets sur 13 mais de façon régulière (tableau I). Pendant les séries de stimulations couplées, l'amplitude de ce potentiel est légèrement augmentée (14,5 μ V).

Activités rythmiques ou fait apparaître l' α (fréquence de chaque trace son, et se pour vient.

Phénomènes que aucun ph. lumière, il ne sur 13.

Conditions expérimentales

	Sans drogue	Son seul
		Son lumière
Psilocybine	Sans drogue	Son conditionné
		Son lumière
Psilocybine	Sans drogue	Son conditionné
		Son lumière

Tableau I. — (seul), pendant conditionné, sur les sujets et le

Chez 2 sujet après le son. Chez 4 autres tation du pot. lents tardifs sur le vertex. et relativement

Par contre, est observé re moyenne 16,5

ACTION DE évoqués. — L. vertex, reste s. fication d'am

u du vertex, des de référence est sont moyennées canaux ; le temps

de 1 heure sont portant 10 séries ps variables. Les u son seul ; pour es, le son précé- s de la deuxième sième séance est de). L'enregistre- produit.

ne pour chaque ant l'administra- pour le son des et 10 traces sous ière et 2 traces

stremements mais à seront pas déve- ; leur aspect et Cette variabilité simples comme l'examen, mais ens complémen-

par le son au re sont étudiées

Potentiels évo- paraît de façon est marqué par ms) suivie par ms (écart-type = 34 ms). Son Cette réponse s les premières ement.

le morphologie térisé par une ns) suivie par ms (écart-type itude moyenne chez 10 sujets éries de stimu- ent augmentée

Activités rythmiques. — Chez 2 sujets le conditionnement développe ou fait apparaître sur l'aire occipitale une activité rythmique proche de l' α (fréquence 9-10 c/s, amplitude = 16 μ V). Elle se manifeste au début de chaque trace moyennée, s'accroît au moment de l'application du son, et se poursuit jusqu'au moment où la stimulation lumineuse intervient.

Phénomènes lents tardifs. — Avant le conditionnement, le son n'évoque aucun phénomène lent. Après couplage des stimulations son et lumière, il ne fait apparaître de tels phénomènes que chez 6 sujets sur 13.

Conditions expérimentales		Vertex				Occipital			
		Amplitude microvolts	Ecart-type microvolts	Sujets	Tracés	Amplitude microvolts	Ecart-type microvolts	Sujets	Tracés
Sans drogue	Son seul	13	5	13/13	25/26	11,5	5	10/13	19/20
	Son lumière	15	8	13/13	190/208	14,5	5	12/13	119/122
	Son conditionné	15	4	13/13	25/26	12,5	3	12/13	17/24
Psilocybine	Son lumière	14	4	12/13	87/96	10	2,3	11/13	53/90
	Son conditionné	12	4	12/13	25/27	9	3	9/13	15/21

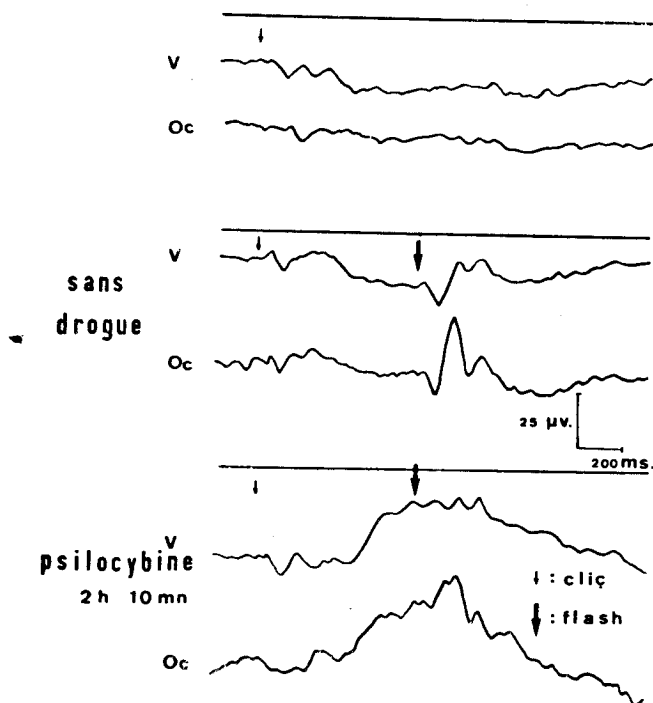
Tableau I. — Potentiels évoqués par le son avant le conditionnement (son seul), pendant le conditionnement (son des couples son-lumière) et par le son conditionné, sans drogue puis sous psilocybine. Amplitude, présence suivant les sujets et les tracés correspondants.

Chez 2 sujets en effet, une onde lente tardive occipitale est observée après le son conditionné sans que le potentiel évoqué soit modifié. Chez 4 autres sujets, le conditionnement provoque à la fois une augmentation du potentiel évoqué occipital et l'apparition de phénomènes lents tardifs qui se manifestent aussi bien sur la région occipitale que sur le vertex. Cependant, cette onde négative est très peu ample (10 μ V) et relativement rare (9 tracés sur 50).

Par contre, tous les sujets présentent un potentiel évoqué visuel qui est observé régulièrement bien que son amplitude soit variable (valeur moyenne 16,5 μ V).

ACTION DE LA PSILOCYBINE SUR LE CONDITIONNEMENT. — *Potentiels évoqués.* — Le potentiel évoqué par le son conditionné au niveau du vertex, reste stable et les différents accidents ne montrent aucune modification d'amplitude ou de latence sous l'action de la psilocybine.

Par contre, au niveau de la région occipitale, l'augmentation d'amplitude du potentiel qui s'est développée pendant le conditionnement disparaît sous l'action de la drogue ; de plus, bien que le potentiel occipital subsiste chez la plupart des sujets (11 sujets sur 13) et que les latences de ces différents accidents demeurent inchangées, ce potentiel est beaucoup plus irrégulier. En effet, en l'absence de drogue, il est observé, même avant le conditionnement sur la presque totalité des traces (19/20). Ici, au contraire, sous l'influence de la drogue, il n'est observé que sur un peu plus de la moitié des traces (53/90), même lorsque le son est conditionné. Bien plus, son amplitude est inférieure



Action de la psilocybine sur le conditionnement sensori-sensoriel de l'Homme normal.

V = vertex, Oc = occipital. Chaque trace représente la réponse moyenne à 20 stimulations : en haut = réponses au son avant conditionnement ; au milieu = début du conditionnement ; en bas = disparition du potentiel évoqué conditionné occipital, apparition de phénomènes lents diffus.

à celle du potentiel évoqué par le son conditionné sans drogue (chiffre moyen sous psilocybine : 10 μ V pendant les séances de stimulations couplées) (cf. tableau I).

Il faut noter également que, chez 3 sujets, sous l'action de la psilocybine, le potentiel est remplacé par une onde lente négative précoce aussi bien au niveau du vertex que dans la région occipitale.

Phénomène
en durée et
conditionné.

Phénomène
des phénomènes
sont parfois
sentant aucun
diffus chez
sur la région

Ils se ma
577 ms, don
(20 traces s
mêmes persi

Condition expérimentale	
Sans drogue	Son s
	Son l
Psilocybine	Son s
	Son l

Tableau I
tionnement
lumière) et
tude, présen

Potentiel
tiel évoque
régulière
moyenne
un même
par une o

Discussi
déjà obser
chez l'Hom
observée
de la dim
enregistré

entation d'ampli-
litionnement dis-
le potentiel occi-
r 13) et que les
gées, ce potentiel
de drogue, il est
sque totalité des
drogue, il n'est
s (53/90), même
de est inférieure

Phénomènes rythmiques. — La psilocybine réduit considérablement en durée et en amplitude l'activité rythmique développée par le son conditionné.

Phénomènes lents tardifs. — Chez 10 sujets, la psilocybine développe des phénomènes lents tardifs au cours du conditionnement (figure). Ils sont parfois limités à la région occipitale chez certains sujets ne présentant aucun phénomène lent avant la drogue, ils sont au contraire diffus chez d'autres sujets, apparaissant aussi bien sur le vertex que sur la région occipitale.

Ils se manifestent sous la forme d'une onde tardive culminant à 577 ms, dont l'amplitude peut atteindre 35 μ V, mais qui reste variable (20 traces sur 66 en occipital, 14 traces sur 41 au vertex). Ces phénomènes persistent pendant les séries d'extinction (tableau II).

Conditions expérimentales		Vertex				Occipital			
		Amplitude microvolts	Ecart-type microvolts	Sujets	Tracés	Amplitude microvolts	Ecart-type microvolts	Sujets	Tracés
Sans drogue	Son seul	0	—	0/13	—	0	—	0/13	—
	Son lumière	14,5	3	3/13	9/48	12	7	5/13	17/80
	Son conditionné	11	6	2/13	2/4	16	9	2/13	3/6
Psilocybine	Son lumière	18	4	5/13	14/41	20	9	9/13	20/66
	Son conditionné	11	5	4/13	6-10	11	6	7/13	10/17

Tableau II. — Activités lentes tardives évoquées par le son avant le conditionnement (son seul), pendant le conditionnement (son des couples son-lumière) et par le son conditionné, sans drogue et sous psilocybine. Amplitude, présence suivant les sujets et les tracés correspondants.

Potentiel évoqué visuel. — Sous l'action de la psilocybine, le potentiel évoqué visuel est lui-même modifié. Il apparaît de façon moins régulière (88 réponses sur 113 traces) ; il est moins ample (amplitude moyenne : 13 μ V) mais, lorsqu'il existe, son amplitude est stable pour un même sujet au cours d'une même séance. Il est suivi, chez 8 sujets, par une onde lente négative tardive de grande amplitude.

Discussion. — Certaines modifications du potentiel évoqué visuel, déjà observées chez l'animal [Bermond-Laffont (3)], sont retrouvées chez l'Homme. En effet, la diminution d'amplitude de cette réponse observée chez l'Homme sous l'action de la drogue peut être rapprochée de la diminution d'amplitude des potentiels évoqués par la lumière enregistrés au niveau des aires visuelles péri et parastriées du Singe.

Par contre, la variabilité d'amplitude de cette réponse sous l'influence de la drogue [Da Fonseca, (4)] n'a pas été retrouvée ici puisque, lorsque le potentiel existe, son amplitude est stable.

Les modifications les plus apparentes concernent cependant les activités évoquées conditionnées. Sans drogue, elles présentent les caractéristiques suivantes : elles prédominent sur l'aire occipitale où l'amplitude des potentiels évoqués est augmentée ; elles s'accompagnent de l'apparition de quelques phénomènes lents, le plus souvent limités à l'aire occipitale ou, lorsqu'ils sont généralisés, peu amples et inconsistants.

Sous l'action de la psilocybine, différents effets sont observés : le conditionnement des potentiels évoqués par le son disparaît sur l'aire occipitale puisque ces réponses deviennent même moins amples et moins régulières qu'avant l'établissement du conditionnement ; d'importants phénomènes lents apparaissent. Ces ondes lentes sont provoquées par l'éclair lumineux, stimulus inconditionnel. Elles sont également conditionnées puisqu'à la suite du son, une onde lente négative tardive est observée sur toutes les dérivations. Par leur amplitude et par leur diffusion, elles se distinguent absolument des phénomènes lents discrets pouvant être observés avant l'administration de la drogue.

La signification de cette onde lente reste à préciser. Des phénomènes du même type ont été observés chez le sujet normal après le mouvement volontaire [Laffont et Lelord (5)] ou au cours de l'anticipation de ce mouvement.

Mais les travaux ayant étudié la motricité sous l'influence de la drogue ne signalent pas de perturbations évidentes de l'activité motrice élémentaire (c'est ainsi que le temps de réaction n'est pas sensiblement modifié).

De toute façon, cette onde apparaît dans nos expériences au cours d'un conditionnement sensoriel, chez un sujet détendu, n'ayant à exécuter aucun mouvement.

Les modifications en cause sont donc plus subtiles que les effets du mouvement volontaire. Elles traduisent une participation motrice inconsciente et inapparente aux processus perceptif et associatif. Une telle participation pouvant être comparée à celle du sujet « qui parle tout seul dans la rue » a déjà été observée dans certaines psychoses [Lelord et coll. (1)]. Elles interviennent probablement dans le déterminisme des hallucinations comme dans celui de ces phénomènes lents.

Résumé. — L'effet de la psilocybine sur un conditionnement sensori-sensoriel a été étudié chez 13 sujets au cours de 39 expériences. Pendant le conditionnement, un son primitivement peu efficace fait apparaître, après avoir été couplé avec la lumière, un potentiel évoqué ample et stable sur l'aire occipitale.

La drogue provoque la disparition de ce conditionnement établi, les potentiels évoqués par le son conditionné devenant peu amples et variables. Elle provoque également un nouveau type d'acquisition qui se traduit par l'apparition de phénomènes lents tardifs amples et généra-

(4) J. S. da Fonseca, C. Cardoso, E. Salgueiro et M. L. Fialho, *Neuropsychopharmacol.*, 1965, t. 4, p. 315.

(5) F. Laffont et G. Lelord, *C. R. Soc. Biol.*, 1971, t. 165, p. 660.

lisés, prov
font que r
(stimulus

Ces mo
condition
Cette sim
relations
clinique.

(Laborato
tale, i
culté

Electroph

sur l'activ

par

Des étu
niveau du
risation d
cœur de l
transitoir

Nous a
responsab
intracellu
hormonal

Les étu
perméabi
et coll. G
de la rep
que Heeg
coll. (7*)

(1*) P.
p. 2658.

(2*) P.
p. 1962.

(3*) Y.
Strudel, C.

(4*) R.
(5*) P.

(6*) E.
(7*) Y.

p. 1466.

sous l'influence
de ici puisque,

durant les acti-
tent les caracté-
tale où l'ampli-
compagnent de
vent limités à
bles et incons-

observés : le
rait sur l'aire
ins amples et
ement ; d'im-
es sont provo-
es sont égale-
lente négative
plitude et par
omènes lents
la drogue.

phénomènes
e mouvement
pation de ce

uence de la
ivité motrice
sensiblement

es au cours
ayant à exé-

les effets du
motrice in-
ociatif. Une
« qui parle
psychoses
us le déter-
nènes lents.

ent sensori-
ences. Pen-
fait appa-
iel évoqué

établi, les
ples et va-
ion qui se
et généra-

Neuropsych-

lisés, provoqués par le son conditionné. En fait, ces phénomènes ne font que reproduire l'aspect des ondes lentes évoquées par la lumière (stimulus inconditionnel) après l'ingestion de la drogue.

Ces modifications sont très semblables aux réponses obtenues par le conditionnement au son et à la lumière chez les enfants psychotiques. Cette similitude paraît constituer une preuve électrophysiologique des relations qui unissent une psychose pharmacologique et une psychose clinique.

(Laboratoire de Neurophysiologie et de Psychopathologie expérimentale, Hôpital Bretonneau, Tours, Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine, Tours).

Electrophysiologie.

Influence des sécrétions thyroïdiennes sur l'activité électrique transmembranaire du cœur de Pangolin (*Manis tricuspis* Rafinesque),

par PAUL KREHER, MICHEL WALDEN et ROBERT TRICOCHÉ.

Des études antérieures nous ont permis de décrire (1*, 2*) au niveau du potentiel d'action ventriculaire, l'apparition d'une repolarisation de type trapézoïdal au cours de l'abaissement thermique du cœur de Pangolin imputable, et l'existence d'une brèche (repolarisation transitoire précoce), chez le Pangolin adulte.

Nous avons alors émis l'hypothèse que les perméabilités ioniques responsables du décours caractéristique de ces potentiels d'action intracellulaires pourraient être sous la dépendance, soit d'un contrôle hormonal, soit d'une innervation progressive des ventricules.

Les études concernant l'action des hormones thyroïdiennes sur ces perméabilités ioniques donnent des résultats contradictoires : Gargouil et coll. (3*), Tricoché et coll. (4*) et Kreher (5*) signalent un retard de la repolarisation ventriculaire chez le rat hyperthyroïdien ; alors que Heeg et coll. (6*) sur l'oreillette de Cobaye, ainsi que Gargouil et coll. (7*) sur le centre d'automatisme sino-auriculaire et Freedberg

(1*) P. Kreher, M. Walden et R. Tricoché, *C. R. Soc. Biol.*, 1969, t. 163, p. 2658.

(2*) P. Kreher, M. Walden et R. Tricoché, *C. R. Soc. Biol.*, 1971, t. 165, p. 1962.

(3*) Y. M. Gargouil, E. Corabœuf, O. Thibault, O. Hesse, G. Wallon et N. Strudel, *C. R. Soc. Biol.*, 1958, t. 152, p. 1083.

(4*) R. Tricoché et Y. M. Gargouil, *C. R. Soc. Biol.*, 1960, t. 154, p. 2364.

(5*) P. Kreher, Thèse de 3^e cycle, Grenoble, 1968.

(6*) E. Heeg et H. Lüllmann, *Klin-Wochschr.*, 1961, t. 9, p. 470.

(7*) Y. M. Gargouil, J. Lenfant et R. Tricoché, *C. R. Acad. Sci.*, 1966, t. 262, p. 1466.