

# DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

D. BOVET

*Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

## INTRODUCTION

Les récents progrès de la psychopharmacologie ont été marqués par une succession d'étapes dont chacune correspond aux études d'ordre chimique, biochimique, pharmacologique ou psychiatrique suscitées par de nouveaux produits.

Parmi les plus significatives, l'on citera les recherches auxquelles ont donné lieu :

- (i) l'amphétamine, introduite en clinique par Prinzmetal et Bloomberg en 1935;
- (ii) le lysergamide, diéthylamide de l'acide lysergique, dont la synthèse a été réalisée par Hofman en 1943 et qui a été étudié par Stoll qui en a décrit l'activité hallucinogène;
- (iii) la chlorpromazine, dont la synthèse a été effectuée par Charpentier, et qui, à la suite de l'étude pharmacologique de Courvoisier, Ducrot, Fournel, Kolsky et Koetschet a été introduite dans la thérapeutique psychiatrique par Delay et Deniker (1953)<sup>1</sup>;
- (iv) la réserpine, alcaloïde de *Rauwolfia serpentina* isolé en 1952 par Muller, Schlitter et Bein, à la suite des premières recherches des chimistes indiens Siddiqui et Siddiqui (1931), fut l'objet des recherches pharmacologiques de Bein, Gross, Tripod et Mayer (1953) et fut introduite en clinique psychiatrique par Kline en 1954;
- (v) le méprobamate enfin, dont l'étude en 1954 par Berger a ouvert la voie à l'emploi des tranquillisants en thérapeutique ambulatoire.

L'on a déjà indiqué comment, à certains égards, la date de 1953-54, qui marque un point de rencontre et le début d'une étroite collaboration entre pharmacologues et psychiatres, représentait en quelque sorte l'acte de naissance de la psychopharmacologie, en tant que science.

Remontant à l'usage empirique et immémorial de l'alcool, du tabac, des plantes à caféine et de stupéfiants, il ne serait pas difficile de trouver aux recherches contemporaines de fort lointains précurseurs.

Du point de vue de la clinique psychiatrique il serait également injuste de passer sous silence les observations méthodiques et précises qui, depuis Moreau de Tours et Kraepelin (1883) jusqu'à Baruk (1959)<sup>2</sup>, qui lui-même récemment encore indiqué en Moreau le savant qui a ouvert à la psychiatrie du XIX<sup>e</sup> siècle la voie qui devait conduire à la conception biochimique actuelle de l'origine des psychoses.

La révolution apportée par les neuroleptiques en psychiatrie a conduit, comme dit encore Baruk (1955), à reconnaître "la place en psychiatrie des méthodes thérapeutiques d'ordre purement physiologique". "Elles ont pour but de calmer l'irritabilité du système nerveux, ou même de réduire certaines psychoses ou certaines déviations psychonerveuses".

A un autre point de vue encore les différentes dates que nous avons citées correspondent chaque fois à l'introduction en clinique de nouveaux types d'agents pharmacologiques, et à la constitution de nouveaux dossiers, celui des amines psychotropes, celui des hallucinogènes, celui des neuroleptiques et celui des tranquillisants.

Il apparait aujourd'hui que la liste de ces nouveaux chapitres est loin d'être close avec la découverte des premiers tranquillisants:

en 1955, Jacobsen étudie la bémactazine qui est aujourd'hui le prototype du groupe des antiphobiques;

en 1957, sur la base des observations de Selikoff, Robitzk et Ornstein (1952) qui avaient observé l'action euphorisante du médicament utilisé dans la chimiothérapie de la tuberculose, Kline introduisit en clinique psychiatrique l'iproniazide, qui n'allait pas tarder à devenir le prototype d'une longue série d'agents inhibiteurs de la monoamine oxydase;

en 1958 enfin, l'imipramine, dont la synthèse avait été réalisée en 1954 par Schindler et Haefliger, et qui faisait l'objet d'une importante publication pharmacologique de Domenjoz et Theobald (1959), était introduite dans la thérapeutique des états dépressifs par Kuhn (1958); on la classe actuellement dans le groupe spécialement créé des médicaments thymoleptiques.

Je me propose ici, en partant du rapport général sur les médicaments tranquillisants présenté en 1959 au Congrès de la Société Chimique italienne<sup>3</sup>, de vous apporter une brève mise au point de l'ensemble de la pharmacologie des médicaments psychotropes, en indiquant l'orientation actuelle des recherches dans ce domaine, et le progrès que l'on est en droit d'attendre des recherches en cours.

Selon la définition récemment proposée par Delay et Deniker, (1961)<sup>4</sup> le terme de médicaments psychotropes désigne l'ensemble des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un "tropisme psychologique", c'est à dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale—et nous serions tentés d'ajouter, de modifier la tonalité affective—sans préjuger le type de cette modification.

Les substances psychotropes, étant par définition des médicaments modifiant l'activité mentale, il était dès lors nécessaire de laisser au psychiatre le soin de les ordonner selon des critères d'ordre essentiellement psychologique ou clinique.

Selon qu'elles dépriment, excitent, ou dévient l'activité mentale, Delay a proposé de classer les psychotropes en psycholeptiques, psycho-analeptiques ou psycho-dysleptiques.

Les psycholeptiques (ou sédatifs psychiques) comprennent les stimulants de la vigilance, les stimulants de l'humeur ou thymo-analeptiques et les autres stimulants. Les psycho-dysleptiques (ou perturbateurs de la personnalité) comprennent les hallucinogènes ou dépersonnalisants.

## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

Au point de vue pharmacologique, différentes classifications ont été proposées, qui reposent soit sur la structure chimique des produits considérés, soit sur leur point d'impact, soit encore sur le mécanisme des effets qu'ils exercent.

On se bornera à rappeler ici : (a) la division aujourd'hui classique des médicaments psychotropes suivant qu'ils se rattachent ou non aux groupes des dépresseurs et des mimétiques des médiateurs du système nerveux autonome; (b) la distinction que permet l'électroencéphalographie entre agents désynchronisants et synchronisants, et (c) les différentes formes d'effets sédatifs, déconditionnants ou anti-anxieux dont l'analyse du comportement, inné ou acquis, permet de reconnaître l'existence.

En suivant les suggestions formulées par le Comité des Médicaments de l'American Medical Association et par différentes revues générales<sup>5</sup>, on est conduit à distinguer cinq groupes principaux de psycholeptiques, les psychosédatifs, les relaxants, les neuroplégiques, les ataraxiques et les antiphobiques; parmi les psychoanaleptiques, dont l'analyse a jusqu'ici été moins poussée, à côté des psychotoniques les recherches récentes ont particulièrement attiré l'attention sur l'intérêt clinique présenté par les thymoleptiques et les énergisants. (*Tableau 1*).

*Tableau 1.* Classification des substances psychotropes et affinités des principaux groupes pour les agents actifs sur le système nerveux végétatif et les autres substances neurotropes

<i>A: Psycholeptiques</i>		
Psychosédatifs	Ethylcrotonylurée Glutéthimide	Hypnotiques
Relaxants	Méprobamate, Promoxolane Chlordiazepoxyde	Hypnotiques
Neuroplégiques	Chlorpromazine, Chlorprotixène Reserpine	Adrénolytiques Anti-SHTA
Ataraxique	Hydroxyzine	Antihistaminiques
Antiphobiques	Bénactizine	Vagolytiques Médicaments antiparkinsoniens (Ganglioplé- giques centraux)
<i>B: Psychoanaleptiques</i>		
Thymoleptiques	Imipramine	
Energisants	Iproniazid	
Psychotoniques	Amphétamine, Méthylphénidate	Adrénomimétiques
<i>C: Psychodysleptiques</i>		
Hallucinogènes ou déperson- nalisants	Mescaline, Lyserga- mide	

On est en droit de considérer en fait que c'est à une révision—actuellement encore en cours—du chapitre tout entier de la pharmacologie du système nerveux central qu'a porté en définitive l'introduction de nouveaux agents psychotropes et l'extension du domaine de leurs activités. La distinction que l'on a tenté de faire entre les substances psychotropes—agissant sur l'activité mentale—et des substances neurotropes—qui influencent l'ensemble des fonctions du système nerveux central, loin de représenter une simplification, contribue à rendre plus complexe encore les tentatives qui visent à ordonner et à grouper en un ensemble homogène la masse considérable des dossiers chimiques, biochimiques, physiologiques et psychologiques

dont le pharmacologue dispose actuellement. Il est intéressant de noter de quelle manière les médicaments psychotropes se rattachent par une gradation insensible aux médicaments neurotropes et aux médiateurs et antagonistes du système nerveux végétatif.

On indiquera d'emblée que par leur structure chimique et par l'ensemble de leurs propriétés pharmacodynamiques, les différents groupes de médicaments psycholeptiques se rattachent étroitement les uns aux hypnotiques généraux, les autres aux "autonomic blocking agents", c'est à dire aux différentes séries d'antagonistes des catécholamines, de l'acétylcholine et de l'hisatmine.

Quant aux psychoanaleptiques et les psychodysleptiques, ils peuvent d'autre part être à juste titre rapprochés les uns des médiateurs du système nerveux autonome (catécholamines, acétylcholine), des amines biogènes analogues (5-hydroxytryptamine, histamine) et de leurs mimétiques qui constituent le groupe des "autonomic stimulants", et les autres de la vaste classe des analeptiques proprement dits et des agents convulsivants.

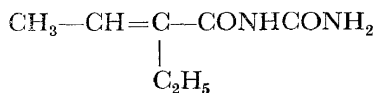
## LES DÉPRESSEURS PSYCHOLEPTIQUES OU PSYCHOPLEGIQUES

Le groupe des psycholeptiques a été défini par Delay et Deniker comme comprenant "les substances qui diminuent l'activité mentale sans préjuger si cet effet est du à une diminution de la vigilance, à une réduction de l'activité intellectuelle, ou à une sédation de la tension émotionnelle".

### Psychosédatifs

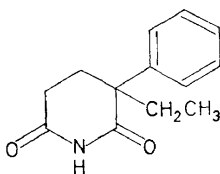
Les psychosédatifs constituant un groupe de médicaments psycholeptiques qui, tant par leur structure chimique que par leurs propriétés pharmacodynamiques, se rattachent plus ou moins étroitement aux hypnotiques dérivés de l'urée et de l'acide barbiturique.

A ce groupe appartiennent notamment, l'éthylcrotonylurée (I), l'isopropylcrotonylurée, le carbamate de méthylpentinol,



(I)

et les dérivés dioxipipéridiniques, glutéthimide (II), méthylprylone, et phénglutarimide.



(II)

## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

C'est également à une série chimique voisine qu'appartient la thalidomide (3-phthalimido-2,6-dioxopiperidine) à laquelle une action tératogène a été récemment reconnue tant chez l'animal que chez l'homme<sup>6</sup>.

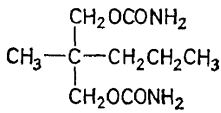
### Relaxants

Les relaxants, ou relaxants musculaires centraux (skeletal muscle relaxants NNR) exercent en dehors ou à côté d'une faible action sédatrice, l'effet caractéristique des hypnotiques barbituriques sur le tonus musculaire.

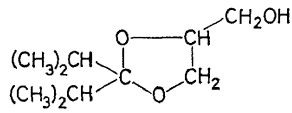
Sans exercer aucun effet important sur le système nerveux autonome, ils agissent principalement au niveau de la moelle épinière et de la formation réticulée, en bloquant d'une façon plus ou moins élective la réflectivité polysynaptique.

Des considérations à la fois chimique et cliniques permettent de distinguer :

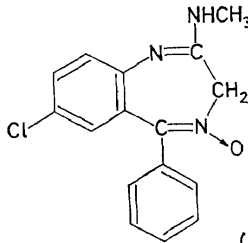
- (a) Des relaxants sédatifs—qui sont fréquemment désignés par le terme de tranquillisants dans la littérature européenne—dont le prototype est le méprobamate, utilisé en psychiatrie; les uns appartiennent à la série des dérivés du propanol (méprobamate (III), phénaglycodol), tandis que d'autres sont des dérivés dioxoniques (promoxolane IV) ou des dérivés de la diazépine (méthaminodiazépoxyde V).



(III)



(IV)



(V)

- (b) Les dépresseurs spinaux, ou myorelaxants, dépourvus d'action sédatrice dont le type est le crésoxydiol (méphénésine), ont été préconisée en anesthésiologie. Alors que les premiers termes étaient également des dérivés du propanol, d'autres sont des dérivés du benzoxazol (zoxazolamine) et de le méthiazanone (chlorméthazone).

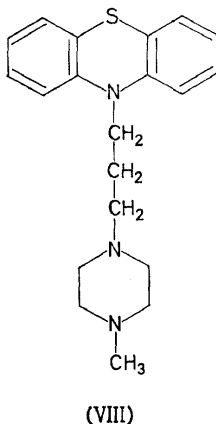
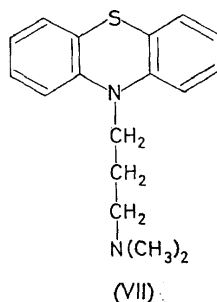
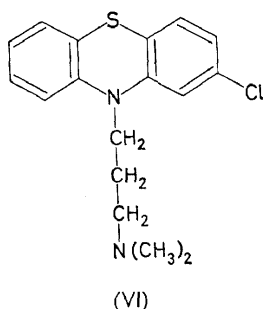
### Neuroplégiques

En ce qui concerne le groupe des médicaments neuroplégiques (central sympathetic suppressant NNR), l'on doit tout d'abord souligner qu'un

ensemble de travaux récents a établi la convergence assez étonnante qui, à travers des mécanismes pharmacodynamiques et biochimiques très différents, conduit néanmoins à des effets sédatifs et à des résultats thérapeutiques très comparables.

- (a) Les neuroplégiques du type de la chlorpromazine (VI) exercent une action compétitive à l'égard des catécholamines et d'une manière générale de l'ensemble des amines sympathomimétiques, et du lysérgamide de la mescaline. Au point de vue électrophysiologique, ils provoquent une synchronisation du tracé EEG en déprimant le système activateur de la formation reticulée du tronc cérébral.

Une action analogue a été reconnue à un grand nombre de phénothiazines dérivées du diméthylane (promazine VII), méthopromazine, lévomépromazine, triflupromazine) de la piperazine (prochlorpémazine (VIII), perphénazine, fluphénazine) ou de la piperidine



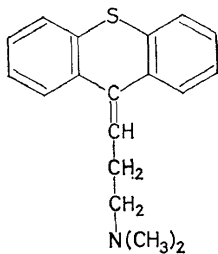
(mépazine, thioridazine), ainsi que dans la série chimiquement voisine du thioxantène (chlorprotixène IX).

Une activité pharmacologiquement assez comparable a été également observée dans la série des 4-fluorobutyrophénones (halopéridol (X), haloanison, tripéridol)

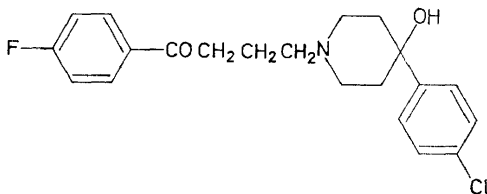
DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

(b) Les neuroplégiques du type de la réserpine (XI) dépriment l'excitabilité sympathique en abaissant le teneur en noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques.

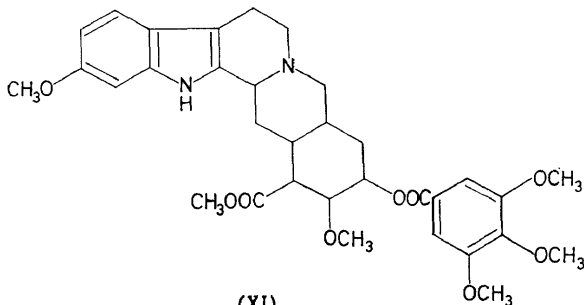
Au niveau des centres la réserpine provoque à la fois un abaissement de le teneur des tissus en catécholamines, et en 5-hydroxytryptamine de sorte que



(IX)



(X)

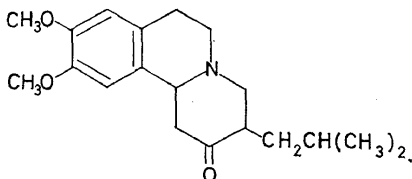


(XI)

le rôle des différentes amines biogènes dans le mécanisme de son action est encore aujourd'hui discuté.

Contrairement à la chlorpromazine, la réserpine et ses dérivés (rescamine, déséripidine) n'exercent par un effet électif sur la formation réticulée, mais agissent également sur le système limbique, provoquant une activité caractéristique au niveau de l'amygdale.

Un dérivé de la série de la benzoquinolizine, la tétrabénazine (XII), exerce une activité comparable à celle de la réserpine, quoique plus rapide et plus rapidement réversible.

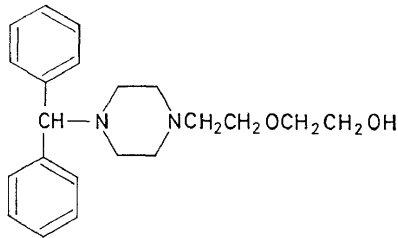


(XII)

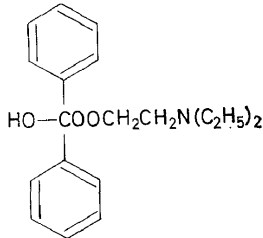
### Ataraxiques et Antiphobiques

Les groupes enfin des ataraxiques (psychotherapeutic antihistamine NNR) et des antiphobiques (central parasympathetic suppressant NNR), qui présentent certaines analogies chimiques car ils sont les uns et les autres constitués par des dérivés du diphenylméthane, ne manifestent qu'une action dépressive peu marquée ou même une faible action stimulante.

Le principal intérêt est représenté par le fait que le mécanisme de l'activité centrale qu'ils exercent a été attribué dans le cas des ataraxiques, à leurs propriétés antihistaminiques (hydroxyrine (XIII), azacyclonol), et dans le cas des antiphobiques, à un effet antiacétylcholinique (bénactizine (XIV), captodiamine).



(XIII)



(XIV)

Au point de vue pharmacologique, la bénactizine de même que la scopolamine, ou l'atropine elle-même, possède à côté de propriétés sédatives, qui apparaissent en particulier sur le tracé EEG et dans les essais qui mettent en évidence une activité déconditionnante, une action excitante qui se traduit chez l'animal par une diminution du temps de réaction et par des effets du type confusionnel ou hallucinogène.

Les antiphobiques représentent à cet égard, en quelque sorte, l'un des termes de passage entre les séries des médicaments psychosédatifs et psychostimulants.

### LES PSYCHOANALEPTIQUES OU STIMULANTS

Ainsi que nous l'avons indiqué en commençant, les groupes des psychoanaleptiques et des psychodisleptiques, auxquels appartiennent les plus anciennes et les plus classiques "drogues" psychotropes—les plantes à caféine, le ma-huang riche en éphédrine, ancêtre et précurseur de nos



## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

amphétamines, les cactées à mescaline et les agaricacées à psilocybine—constituent également le domaine de la psychopharmacologie où les acquisitions ont été les plus marquantes au cours des cinq dernières années.

Deux groupes de produits ont acquis une importance particulière en raison de l'activité qu'ils manifestent dans la thérapeutique des états dépressifs. Ce sont les thymoleptiques, dont le prototype est représenté par l'imipramine, et les énergisants inhibiteurs de la monoaminoxidase, dont les prototypes sont représentés par l'iproniazide et par la trancylpromine.

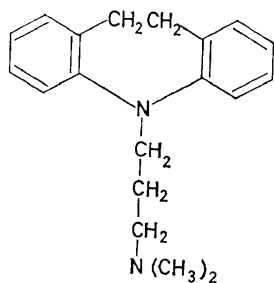
### Thymoleptiques<sup>7</sup>

Les observations de Kuhn (1958) et Lehmann *et al.* (1958) sur l'activité thérapeutique exercée par l'imipramine chez les sujets atteints de dépressions psychiques, a posé une série de problèmes, concernant la place qu'il convenait d'assigner au produit dans la classification des médicaments psychotropes et le mécanisme de l'activité observée.

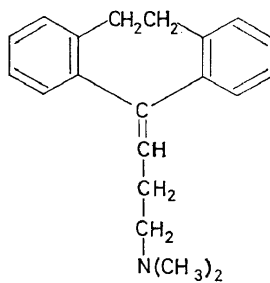
Au point de vue clinique, l'indication majeure du produit est représentée par les dépressions endogènes à caractère mélancolique et l'épuisement de nature psychovégétative; son action sur l'état psychique des malades diffère de celle des phénothiazines par l'absence à peu près totale de la composante tranquillisante.

Au point de vue chimique les thymoleptiques présentent certaines analogies avec les neuroleptiques.

Le noyau de la phénothiazine, caractéristique de la chlorpromazine, est remplacé par la déhydrobenzazépine dans l'imipramine (XV), et par le dibenzocycloheptadiène dans l'amitriptyline (XVI). De récentes recherches



(XV)



(XVI)

experimentales ont montré que la désméthylimipramine (DMI) dont la présence a été constatée chez les animaux traités par l'imipramine, et qui diffère du produit originel par la perte de l'un des groupes méthyl substitué sur l'azote de la chaîne latérale, possède les propriétés pharmacologiques de l'imipramine; elles rendent probable l'hypothèse selon laquelle les effets caractéristiques de l'imipramine seraient en réalité attribuables à la formation de ce métabolite (Hermann et Pulver 1960; Gillette, Dingle *et al.* 1961).

Au point de vue pharmacodynamique les problèmes concernant la corrélation entre les effets provoqués chez l'animal et chez l'homme et le mécanisme de l'action observée n'ont pas reçu jusqu'ici de solution entièrement satisfaisante, car il semble que l'action antidépressive exercée par

l'imipramine sur le système nerveux central n'ait pu jusqu'ici être mise en évidence sur les sujets normaux et en dehors des états pathologiques.

L'effet le plus caractéristique que l'on ait pu reconnaître aux produits de ce groupe réside dans le fait que, quoique étant par eux mêmes dépourvus d'une action stimulante propre, ils n'en manifestent pas moins un ensemble de propriétés antagonistes à l'égard des effets sédatifs de la réserpine. C'est ainsi que l'on a mis en évidence le fait que l'imipramine prévenait l'action potentialisante de la réserpine pour l'hexobarbital, alors qu'elle n'influçait pas l'effet de la chlorpromazine (Sulser et Watts 1960).

Par ailleurs l'administration d'imipramine à l'animal potentialise les effets stimulants de l'amphétamine et du lysergamide, et présente un antagonisme vis à vis des effets stimulants de la caféine et de la morphine chez le rat, alors que, dans les mêmes conditions expérimentales, la chlorpromazine s'oppose aux effets de l'ensemble de ces stimulants.

Une expérience réalisée dans notre laboratoire par Gatti<sup>8</sup> (Fig. 1) illustre la dissociation des effets que l'imipramine exerce sur les activités conditionnées et inconditionnées, coordonnées et incoordonnées, du rat au cours

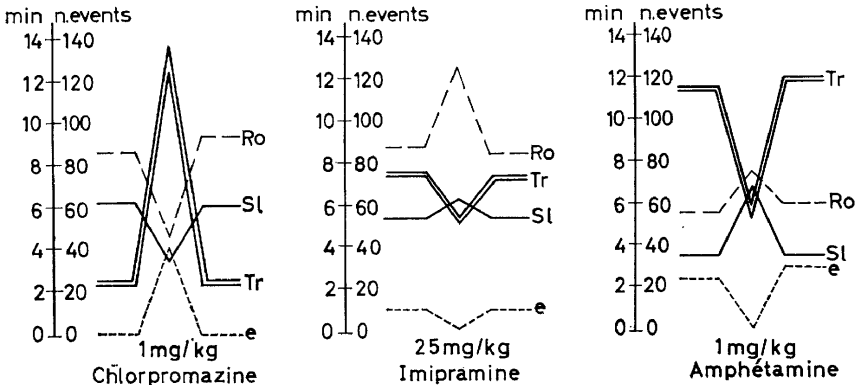


Figure 1. Effet de la chlorpromazine, de l'imipramine et de l'amphétamine sur les différents paramètres du comportement au cours d'une épreuve d'évitement conditionné (Sidman's lever pressing avoidance) chez le rat

La technique utilisée représente une variante de la méthode de Sidman (1955). Un signal lumineux précède de 10 secondes un shock électrique (0,2 sec, 1,5 mA); si l'animal répond au signal lumineux (stimulus conditionné) en abaissant un levier (réponse opérative), le shock (stimulus inconditionné) peut être évité; le signal lumineux s'interrompt, et le début d'un nouveau cycle de stimulation est renvoyé de 20 secondes. Au cours d'une épreuve quotidienne de 25 minutes l'appareil enregistre automatiquement le temps de réaction ( $T_r$ ), le nombre des réponses opératives (somme des réponses conditionnées et inconditionnées,  $R_0$ ), le nombre des shocks (stimulus inconditionnés,  $e$ ).

Dans chaque graphique, les portions initiales et terminales du tracé correspondent aux épreuves témoins (moyenne de 3 essais) et la portion médiane du tracé correspond aux épreuves réalisées sans l'influence de l'agent psychotrope.

La chlorpromazine (1 mg/kg s.c.) augmente le temps de réaction et la fréquence des réponses inconditionnées; elle diminue le nombre des réponses opératives, et des stimuli conditionnés.

L'amphétamine (1 mg/kg s.c.) entraîne une réduction du temps de réaction, une diminution du nombre des réponses inconditionnées, et un accroissement parallèle de la fréquence des réponses opératives et des stimuli conditionnés.

L'imipramine, à fortes doses (20 mg/kg), entraîne une réduction du temps de réaction et provoque une augmentation des réponses opératives, qui porte en majeure partie sur les réponses inconditionnées<sup>8</sup>

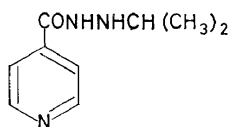
d'une épreuve d'évitement de Sidman. En comparant l'effet des différents médicaments psychotropes sur les divers paramètres de l'activité il est possible de mettre en évidence en particulier le fait que l'imipramine, qui se rapproche de la chlorpromazine par son activité déconditionnante, exerce au contraire un effet analogue à celui de l'amphétamine sur le temps de réaction.

### Energisants<sup>9</sup>

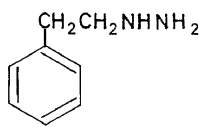
A coté des médicaments thymoleptiques, les énergisants, inhibiteurs de la monoamine oxydase, constituent le deuxième groupe de stimulants centraux dont la récente introduction a renouvelé la thérapeutique des schyzo-phrénies.

On sait comme l'introduction en psychiatrie des énergisants repose sur les observations cliniques concernant les effets stimulants, analeptiques et euphoriques de l'iproniazid, et sur les recherches de laboratoire qui ont permis de reconnaître l'effet inhibiteur qu'ils exercent sur l'activité enzymatique des monoamine oxydases tissulaires.

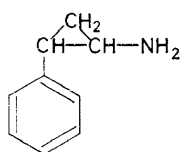
Dans la voie ouverte par les recherches de Zeller et ses collaborateurs (1952, 1958), une activité a été reconnue à de nombreux dérivés appartenant les uns à la série des hydrazines (iproniazide (XVII), nialamide, phénéazine (XVIII), isocarboxazide), et les autres à la série des amines arylaliphatiques (trancylpromine (XIX), pargyline).



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

Au point de vue pharmacologique, les divers médicaments de ce groupe introduits en tant que stimulants en psychothérapie appartiennent à deux séries nettement distinctes.

Un premier groupe exerce des effets limités à l'action anti-enzymatique, en sorte que la symptomatologie observée peut être en grande partie sinon exclusivement rapportée à l'effet du produit sur les enzymes du groupe de monoamine oxydase. C'est le cas en particulier de l'iproniazide déjà cité, de nialamid et de l'isocarboxazide.

Un deuxième groupe, à action mixte, dont le type est représenté par la

phénalzine et le phénylisopropylhydrazine exerce à la fois des propriétés anti-monoamine oxydase et une action sympathomimétique propre.

Au point de vue biochimique, les dérivés de ce groupe provoquent une inhibition des monoamine oxydases tissulaires, en particulier au niveau du cerveau et du foie (*Tableau 2*); elle s'établit progressivement et se pro-

*Tableau 2.* Propriétés pharmacologiques des agents énergisants: action inhibitrice sur les monoamine oxydases (MAO) du foie et du cerveau, et antagonisme vis à vis de la réserpine<sup>10</sup>

	<i>Toxicité</i>		<i>Inhibiteur des MAO en% (a)</i>				<i>Antagonisme en % vis à vis de la réserpine (b)</i>	
	<i>Souris</i>		<i>Rat</i>				<i>Souris</i>	
	s.c.	per os	s.c.		per os		10 mg	20 mg
			foie	cerveau	foie	cerveau		
Iproniazide (c)	732 (g)	950 (g)	74	70	66	54	—	—
Nialamide	—	1000 (h)	88	76	23	7	47	100
Isocarboxazide	150	193 (i)	70	72	76	73	68	100
Phenalzine (d)	150 (j)	156 (j)	17	63	60	43	76	92
Pheniprazine (e)	100	100	54	62	46	50	100	100
2596 I.S. (f)	225	250	74	86	54	66	75	97

(a): Détermination manométrique de l'activité MAO des homogénats de tissus selon Beyer (1943); l'activité enzymatique des organes prélevés 24 h après l'injection de 10 mg/kg s.c. a été comparée à celle provenant d'animaux témoins

(b): Antagonisme à l'égard de la ptose palpébrale consécutive à l'injection de réserpine (2 mg/kg s.c.) selon la technique de Rubin, Malone, Waugh et Burke (1957); la substance énergisante est injectée à deux groupes de souris aux doses de 10 et de 20 mg/kg s.c., 4h avant la réserpine

(c): Phosphate, (d): Sulfate, (e): Chlorhydrate, (f): *N'*-(1,4-benzodioxan-2-méthyl)-*N'*-benzyl-hydrazine, (g): Benson 1952, (h): Chessin 1959, (i): Randall 1959, (j): Plotnikoff *et al.* 1960

longe pendant 10 à 20 jours après l'administration d'une dose unique, bien au delà de la présence du médicament dans l'organisme. C'est d'une manière parallèle à l'inhibition enzymatique que s'observe également une accumulation anormale du taux des monoamines endogènes, et en particulier des catécholamines, noradrénaline et dopamine, et de la 5-hydroxytryptamine (Pletscher 1957; Udenfriend 1957).

Les propriétés stimulantes du système nerveux central caractéristiques des dérivés de ce groupe, n'apparaissent que progressivement au cours des heures que suivent l'administration d'une dose unique et ne prennent toute leur extension qu'après un temps de latence relativement long; elles se trouvent généralement accrues au cours d'un traitement par des doses fractionnées et répétées plusieurs jours de suite.

En dehors de l'action propre qu'ils exercent, les énergisants de ce groupe manifestent également un antagonisme caractéristique vis à vis de la réserpine et de la tétrabénazine. Chez l'animal préalablement traité par le nialamid, la réserpine entraîne une excitation au lieu de la prostration qu'elle provoque chez l'animal normal (*Figure 2*); elle n'exerce pas d'effet déconditionnant; elle ne déclenche pas de ptose palpébrale.

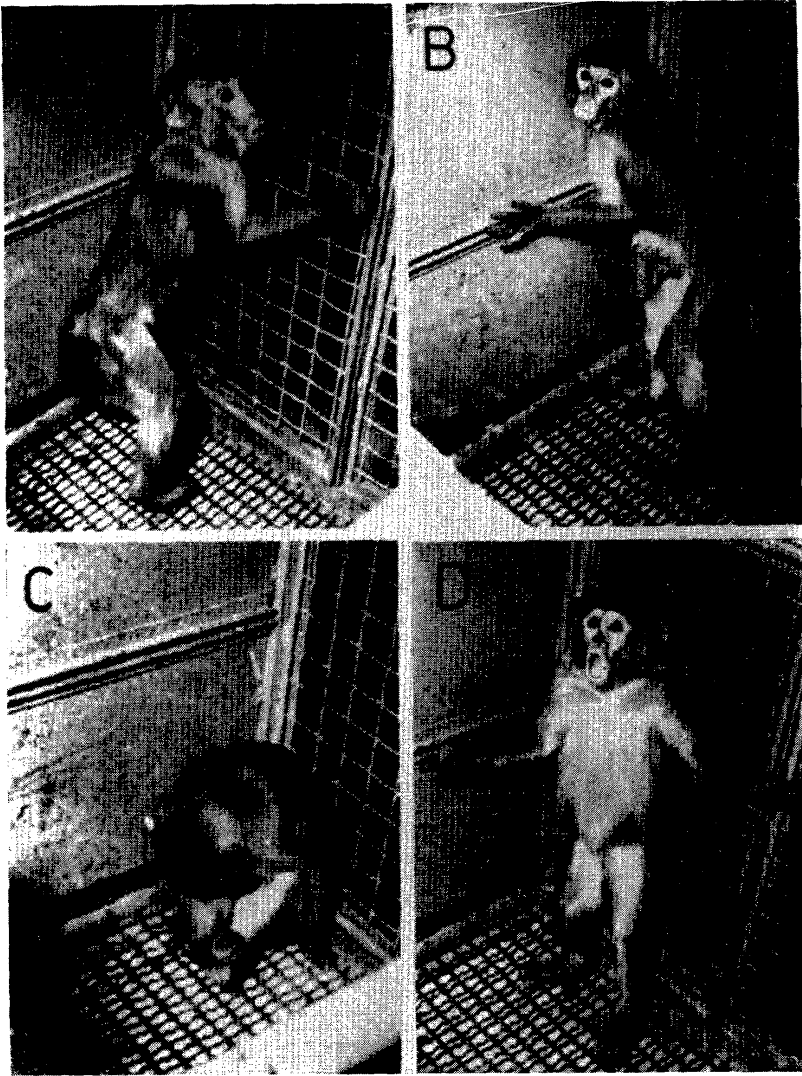


Figure 2. Action antagoniste d'un inhibiteur de la monoamine oxydase vis-à-vis des effets sédatifs de la réserpine chez le singe *Macacus Rhesus*<sup>11</sup>

- A: Singe I (kg 2,250) normal  
 B: Singe II (kg 2,300) traité par la *N*-[2(1,4-benzodioxane)]-méthyl-*N*-(benzyl)-hydrazine (2596 I.S.) (0,10 mg/kg s.c. 3 jours consécutifs); on observe l'attitude excitée de l'animal  
 C: Singe I (kg 2,250) 2 heures après l'injection de réserpine (0,5 mg/kg s.c.); on observe la prostration de l'animal  
 D: Singe II (kg 2,300) 2 heures après l'injection de réserpine (0,5 mg/kg s.c.); chez l'animal préalablement traité par l'inhibiteur de la monoamine oxydase, l'injection de réserpine n'exerce plus les effets sédatifs observés chez l'animal normal, mais accentue encore le comportement agressif

## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

L'administration des inhibiteurs de la monoamine oxydase potentialise au contraire nettement les effets de l'injection des monoamines et de leurs précurseurs (Pletscher *et al.* 1957-1959). Les effets des la tryptamine sur l'EEG (Tedeschi 1959; Longo *et al.* 1962) et du 5-hydroxytryptophane sur la température du corps (Horita 1958) apparaissent fortement augmentés chez l'animal qui a préalablement reçu un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Quoique un accord satisfaisant n'ait pas encore été réalisé entre les différents auteurs sur la question de savoir quelles sont, parmi les amines biogènes, celles dont l'accumulation est réellement responsable des effets énergisants observés, des données récentes autorisent à penser qu'un rôle essentiel revient aux catecholamines.

\*  
\*            \*

La rapide énumération que nous venons de présenter fait clairement et d'une manière assez paradoxale apparaître le nombre limité des familles pharmacologiques auxquelles appartiennent les substances psychotropes actuellement connues ainsi que l'homogénéité relative de leur structure.

Il convient de nous arrêter un moment sur ces deux points; et tout d'abord que nous nous demandions si la répartition des médicaments psychotropes dans les deux groupes principaux que Delay et Deniker ont proposé de désigner par les termes de psycholeptiques et de psychoanaleptiques demeure malgré son caractère très général, suffisamment adhérente à la réalité des faits ou si, au contraire, elle ne correspond plus qu'à une schématisation arbitraire.

On indiquera tout d'abord que si l'on passe en revue successivement dans les différents domaines de la psychologie classique, les chapitres relatifs à la perception, à la psychomotilité, à la motivation, à l'activité instinctive, à l'affectivité, à l'apprentissage, à la mémoire ou à l'ideation, l'on est amené à constater qu'aucun d'entre eux n'est influencé d'une manière réellement spécifique par un type donné d'agent psychotrope.

En ce qui concerne la division des médicaments en "paralysants" et "stimulants" du système nerveux central, on sait qu'il est possible de la faire remonter à l'aube de la pharmacologie, puisque bien avant que le terme même de psychopharmacologie ne fut entré dans le langage courant, l'on avait coutume de réunir dans des chapitres distincts, les anesthésiques généraux et les hypnotiques d'une part, les analeptiques et les convulsivants de l'autre.

Sans méconnaître le bien fondé d'un certain nombre de critiques qui ont été formulées par Jacobsen (1959), Wikler (1957), et Lasagna (1962), il me semble au contraire qu'un ensemble de résultats expérimentaux et cliniques récents n'a pu qu'en démontrer la réelle valeur<sup>12</sup>.

Selon un point de vue familier à tous les pharmacologistes, il faut tout d'abord rappeler comment une partie importante de la pharmacologie s'est, au cours des dernières années, pour ainsi dire cristallisé autour de l'étude de l'antagonisme réciproque que manifestent les agents psycholeptiques et psychomimétiques, et rappeler la signification que cet antagonisme revêt dans les domaines les plus divers.

Il suffit à cet égard de citer les essais concernant la chlorpromazine et l'amphétamine, pour indiquer de quelle manière les effets de chacun de ces

deux produits se manifestent en des directions opposées à la fois sur les paramètres les plus différents du comportement, qu'il s'agisse des temps de réaction, de la motilité globale, de la motivation, des réactions d'agressivité ou des manifestations les plus diverses de l'émotivité ou de l'anxiété.

En ce qui concerne la diversité de l'action des deux produits sur le comportement conditionné, elle apparaît sous une forme particulièrement schématique lorsque les mêmes sujets sont soumis simultanément à deux types, moteur et inhibiteur, de conditionnement.

L'expérience a été réalisée sur des rats chez lesquels un double conditionnement instrumental d'évitement à des stimuli simples ou associés devait permettre de distinguer deux types d'erreurs, se traduisant respectivement par la perte d'un conditionnement moteur, ou par la perte d'un conditionnement inhibiteur (*Tableau 3*).

On constate dans ces conditions que l'amphétamine et la chlorpromazine n'exercent pas d'action à proprement parler facilitante ou inhibitrice sur

*Tableau 3.* Effet de l'amphétamine et de la chlorpromazine sur les réponses motrices et inhibitrices au cours d'un double conditionnement d'évitement chez le rat

Considérant le comportement des animaux préalablement conditionnés et soumis simultanément à deux types de conditionnement moteur et inhibiteur, l'on constate: (i) que l'amphétamine accroît la proportion des réponses au stimulus moteur et diminue les prestations des animaux à l'égard du stimulus inhibiteur; (ii) que la chlorpromazine au contraire exerce un effet négatif sur le nombre des réponses au stimulus moteur et améliore les prestations à l'égard du conditionnement inhibiteur.

Double conditionnement du rat:

% des réponses correctes par rapport aux épreuves témoins

	(mg/kg) s.c.	Conditionnement	
		Moteur (Lumière)	Inhibiteur (Son et lumière)
Témoins		100,0	100,0
Amphétamine	0,5	109,4	93,2
	1,0	111,2	77,9
	2,0	111,2	66,3
Chlorpromazine	0,5	91,2	104,2
	1,0	59,4	107,5
	2,0	47,0	108,4

L'expérience a été réalisée chez des rats dont on a enregistré les réponses de fuite et d'évitement dans une cage bipartite de Warner. L'appareil comporte un dispositif automatique de programmation et d'enregistrement précédemment décrit<sup>13</sup>.

Le stimulus inconditionné (US), constitué par le passage du courant dans la grille formant le fond d'un des compartiments, provoque chez l'animal naïf une réponse inconditionnée (UR) de fuite de l'un à l'autre des compartiments de la cage.

Au cours de deux séries d'épreuves l'animal acquiert successivement deux types de réactions conditionnées: la première qui représente le conditionnement moteur, est constituée par une réaction conditionnée motrice d'évitement ( $C_mR$ ), en réponse à un stimulus conditionné représenté par l'allumage d'une lampe (lumière,  $C_mS$ ); la seconde, qui représente un conditionnement inhibiteur, est constituée par un double stimulus, à la fois sonore et lumineux (son et lumière,  $C_iS$ ) à la suite de laquelle l'animal doit s'abstenir d'effectuer un déplacement vers le compartiment opposé ( $C_iR$ ).

Dans les épreuves de contrôle, les rats en expériences fournissent environ 80 à 90 pour cent de réponses conditionnées, les "erreurs" étant constituées soit par l'absence du conditionnement moteur (c'est le cas lorsque l'animal omet de se déplacer en réponse au seul signal lumineux,  $C_mR$ ), soit par l'absence du conditionnement inhibiteur (c'est le cas lorsque l'animal passe d'un compartiment à l'autre en réponse au double stimulus lumineux et sonore  $C_iR$ ).

l'ensemble du conditionnement. Les deux produits agissent là encore de façon diamétralement différente: tandis que la réponse de l'animal d'expérience à un stimulus conditionné moteur se trouve facilitée par l'amphétamine, et inhibée par la chlorpromazine, on constate au contraire que sa réaction à l'égard du stimulus inhibiteur se trouve facilitée par la chlorpromazine et inhibée par l'amphétamine.

L'on peut ajouter que le caractère dualiste de la division adoptée correspond bien dans ce cas à la multiplicité et à la variété d'antagonismes les plus souvent réciproques que l'on a décrit entre des agents dont les propriétés sédatives et stimulantes relèvent de mécanismes souvent très différents.

Dans le domaine chimique comme dans le domaine pharmacologique, l'on ne manquera pas; en considérant la liste que nous avons dressée des principaux groupes de substances psychotropes utilisées en thérapeutique, d'être surpris par la simplicité relative des structures chimique et par le nombre limité des séries auxquelles elles appartiennent.

Aussi bien les substances psycholeptiques les plus connues entrent-elles aujourd'hui encore dans le cadre défini par Berger en 1957.

D'une manière plus ou moins étroite, elles se rattachent, les unes aux médiateurs chimiques du système nerveux autonome, et les autres à la série des sédatifs barbiturique.

En dehors de ces deux grands groupes, l'on sait l'importance des recherches sur la psychopharmacologie des analgésiques, et les discussions auxquelles ont donné lieu les propriétés tranquillisantes et déconditionnantes de la morphine et des ses dérivés de synthèse<sup>14</sup>.

Dans le domaine des agents convulsivants, les recherches électroencéphalographiques ont permis une classification des stimulants corticaux (picROTOXINE, pentaméthylénététrazol), sous-corticaux (nikétamide) et spinaux (strychnine). Une activité proche de celle de la strychnine a été observée dans d'autres alcaloïdes (thébaïne) et dans plusieurs séries des dérivées de synthèse (diphényldiadamantanol) (*Figure 3*).

Des études systématiques mériteraient d'être poursuivies sur de nouvelles séries chimiques, en particulier dans le groupe des polypeptides, auquel appartiennent la bradikinine, la substance P et l'ACTH dont les actions centrales sont actuellement à l'ordre du jour, et dans les groupes des stéroïdes.

On soulignera encore le fait que dans ces différents groupes les observations qui concernent le passage dans une série homogène, d'une activité convulsivante ou analeptique à une activité du type sédatif ou hypnotique revêtent un particulier intérêt.

\*

\*

\*

Quelles sont les prochains progrès que l'on est en droit d'attendre de la psychopharmacologie?

Il apparaît que, autant que l'importance des résultats déjà obtenus, celles des problèmes qui restent à résoudre doit inciter à ne pas ralentir les efforts dans un domaine encore plein des promesses.

On a maintes fois insisté sur le rôle essentiel joué par la recherche clinique et par les cliniciens dans les acquisitions les plus spectaculaires de la



thérapeutique psychiatrique. Il est juste de reconnaître le rôle essentiel que à l'étude du malade a joué dans les récentes découvertes des propriétés thérapeutiques de l'imipramine, prototype des thymoleptiques, et de l'iproniazid, prototype des énergisants inhibiteurs de la monoamine oxydase.

La complexité des problèmes que posent à l'homme de laboratoire l'analyse des actions centrales des médicaments psychotropes a conduit et

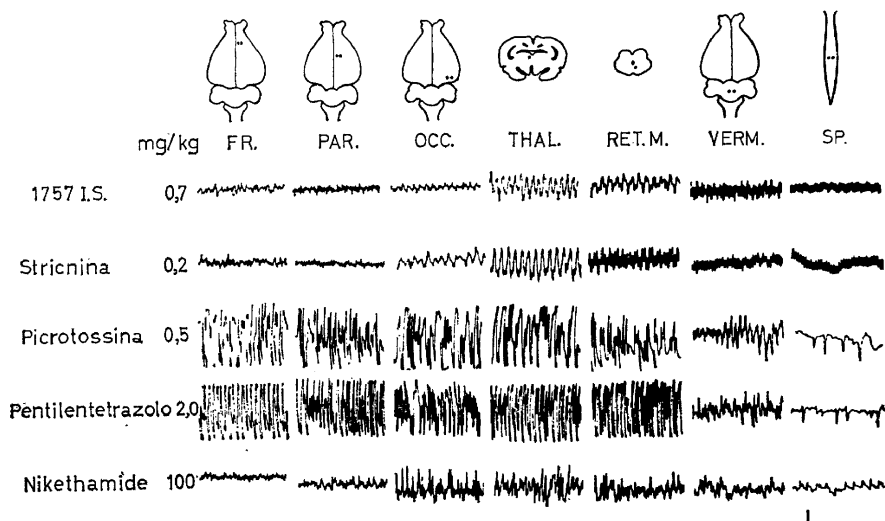


Figure 3. Actions de quelques agents convulsivants sur l'électroencéphalogramme et sur l'activité électrique du système nerveux cérébrospinal<sup>15</sup>

Tracés recueillis sur le Lapin curarisé, soumis à la respiration artificielle; injection i.v.; doses en mg/kg.

*Strychnine et diphényldiazadamantanol (1757 I.S.)*—La crise convulsive se traduit par l'apparition de pointes (spikes 20–25 c/s) au niveau de la moelle épinière (sp), du cervelet (verm.) et de la formation reticulée (ret. m.); dans les dérivations corticales l'effet du produit ne se marque que par une simple désynchronisation du tracé.

*Picrotoxine et Pentaméthylènetétrazol*—A doses élevées, on observe l'apparition d'une crise électroconvulsive, généralisée à l'ensemble du cortex frontal (fr.), pariétal (par.) et occipital (occ.) et aux dérivations subcorticales (thal.), et constituée par une série interrompue de spikes.

*Niketamide*—Ce produit provoque un troisième type de manifestations convulsives, au cours desquelles les altérations du tracé électrique relativement moins étendue, intéressent principalement le cortex associatif (occ.), et accessoirement le thalamus (th.).

conduira encore à un perfectionnement constant des techniques d'investigation.

Des progrès importants ont été réalisés dans la mise au point des méthodes permettant l'enregistrement simultané des différents paramètres correspondant à des aspects distincts du comportement (activités motrices incoordonnées et coordonnées; conditionnements positifs et négatifs) et, dans la voie de l'automatisation des techniques de conditionnement en particulier chez le rat ou le singe.

Ils ont consisté également dans la poursuite à côté des études statistiques, d'analyse portant sur des animaux choisis ou sélectionnés en raison des particularités de leur comportement (agressivité, émotivité, etc.)<sup>16</sup>.

En dehors du domaine de la psychiatrie proprement dite, des recherches

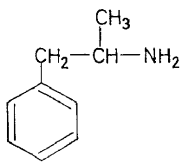
## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

sur la pharmacologie de la fatigue ont ouvert un champ d'application nouveau à différents termes de la série des psychoanaleptiques et les premiers représentants d'un groupe de médicaments "antifatigues" ont déjà été introduits selon des critères principalement cliniques.

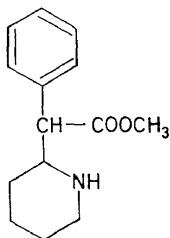
Interprétant les multiples significations que l'on a pu donner au terme de "fatigue", il apparaît que l'expression revêt aujourd'hui deux sens différents et en un certain sens complémentaires. Le premier, dans le domaine neurophysiologique apparaît comme une réaction initiale d'habituation aux stimuli d'alarme et de réveil; il répond à une forme de déconditionnement et constitue le plus souvent, selon une expérience qui nous est à tous familière, le premier degré du sommeil. Le second, dans le domaine physiopathologique, peut être considéré comme une forme élémentaire de réponse à un stress ou à une agression dans le sens donné à ce mot par Selye (1949) et par Laborit (1949); il paraît essentiellement lié à un épuisement métabolique.

Les résultats d'études jusqu'ici principalement cliniques, ont permis de répartir en deux groupes principaux les agents antifatigues: les agents métaboliques et les médicaments analeptiques.

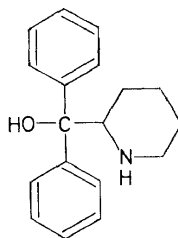
Parmi les agents métaboliques on citera ceux dont l'action est directe (aliments énergétiques, glucose, lévulose, acide glutamique; métabolites essentiels, et médiateurs chimiques, ATP, adrénaline, diméthylaminoéthanol), indirecte (régulateurs de la circulation cérébrale, caféine?) et secondaires (médicaments du repos réparateur, sédatifs et hypnotiques). Parmi les médicaments analeptiques on retiendra les agents désynchronisants sympathomimétiques (amphétamine (XX), éphedrine, pipradol (XXI), méthylphénidate (XXII)), les antidépresseurs (amitryptiline, inhibiteurs de MAO, centrophénoxine (XXIII), deltamine (XXIV)) et les convulsivants corticaux (pentatétrazol) sous-corticaux (nikétamide) ou spinaux (strychnine).



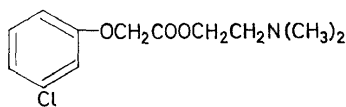
(XX)



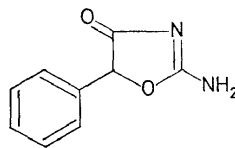
(XXI)



(XXII)



(XXIII)



(XXIV)

Au laboratoire, les recherches expérimentales sur la fatigue ont jusqu'ici porté essentiellement sur la fatigue musculaire.

En ce qui concerne les effets d'une fatigue plus spécifiquement nerveuse, ils peuvent être mise en évidence par l'étude du comportement chez un animal soumis à un exercice anormalement prolongé.

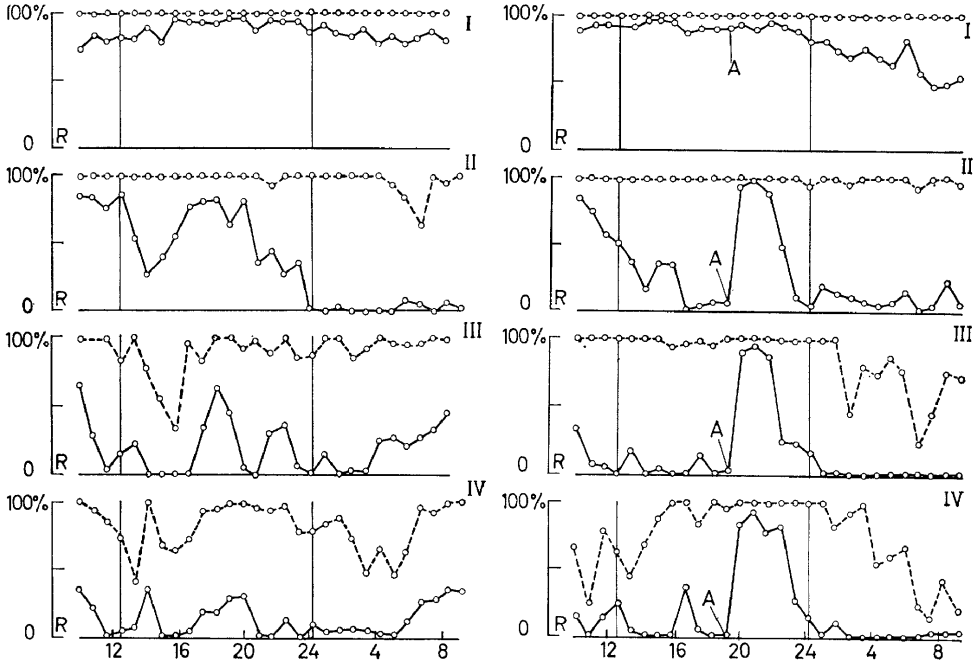


Figure 4. Action de l'amphétamine sur le déconditionnement consécutif à la répétition prolongée d'un conditionnement d'évitement chez le rat

L'expérience a été réalisée chez des rats préalablement conditionnés à une réaction d'évitement dans une cage bipartite de Warner, en utilisant le dispositif automatique précédemment cité (Tableau 3).

Les conditions expérimentales comportent l'emploi d'un stimulus lumineux conditionné (CS) précédent de 5 secondes le stimulus inconditionné (US) constitué par le passage dans la grille disposée au fond de la cage d'un courant de 5 mA  $\sim$  50 périodes. Le stimulus conditionné, de durée variable, prend fin aussitôt que l'animal réagit par une fuite inconditionnée du choc (UR) ou par un évitement conditionné (CR), en passant de l'un à l'autre des compartiments.

Les graphiques représentent :

- (a) le % des réponses totales, conditionnées et inconditionnées (UR + CR), par rapport aux cycles de conditionnement (---○---○-)  
 (b) le % des réponses conditionnées (CR) (-○-○-○-○-).

Les quatre tracés (I-IV) superposés correspondent aux performances du même animal, soumis pendant 23h 20 par jour à une suite de cycles de conditionnement qui se poursuit au rythme de 2 stimuli par minute. Chaque point correspond aux performances réalisées pendant une période de 50 minutes. Entre les tracés successifs, l'épreuve est interrompue pendant 40 minutes, au cours desquelles l'animal peut s'alimenter et se désaltérer librement (R) ;

à gauche, chez l'animal témoin, on observe la poursuite d'une activité conditionnée régulière (réaction d'évitement consécutive à l'apparition du signal lumineux, (CR) pendant les premières 24 heures, et son effondrement progressif au cours des jours II, III, et IV ; l'activité inconditionnée (réaction de fuite déclenchée par le passage du courant dans la grille (UR) se maintient au contraire à un niveau relativement élevé jusqu'à la fin de l'expérience ;

à droite, l'animal reçoit chaque jour, au point marqué par la flèche une injection de sulfate d'amphétamine (A, 1 mg/kg s.c.) ; on observe immédiatement après l'injection une reprise de l'activité conditionnée

Des essais réalisés dans notre Laboratoire dans lesquels un animal d'expérience est soumis à une épreuve d'évitement et de fuite pendant plusieurs jours de suite dans la cage de Warner permettent de mettre en évidence d'une part la perte du conditionnement qui suit un exercice prolongé pendant plus d'une vingtaine d'heures, et d'autre part la reprise momentanée d'une activité conditionnée normale sous l'effet de l'amphétamine (*Figure 4*).

Il apparaît enfin, que dans d'autres domaines encore, et en particulier dans le domaine de l'apprentissage et de la rétention l'étude systématique de l'action des stimulants du système nerveux central sur le conditionnement apparaît pleine de promesses.

Par rapport à l'abondance des travaux consacrés à l'analyse des effets déconditionnants des médicaments psychotropes, les recherches concernant l'aspect inverse et positif du même problème apparaissent jusqu'ici relativement peu nombreuses.

Les premières tentatives réalisées dans ce domaine sont dues à un élève de Pavlov, Nikiforovskii, qui étudia l'activité de la caféine en 1910, et à Lashley dont les études sur la strychnine poursuivies en 1917 déjà aux Etats Unis ont été reprises par McGaugh (1961)<sup>17</sup>.

On citera parmi les études récentes, celles poursuivies notamment par l'école de Michelson (Lumaskaja 1959) sur les médicaments cholinergiques, celles de Stone (1961) sur le pipradol, et celles de Bourliere et Rapaport (1960) et de Dentzer et Hermann (1961) sur le pentaméthylènetrioxibutyrate.

Ces résultats obtenus dans d'autres séries d'analeptiques ou de stimulants du système nerveux central sont été le plus souvent incertains ou même entièrement négatifs. C'est le cas en particulier de la cocaïne et de l'amphétamine.

D'une manière générale, les méthodes d'investigation les plus couramment utilisées sont représentées par les épreuves d'apprentissage du rat dans un labyrinthe, par les épreuves de conditionnement instrumental dans la cage de Skinner, par les épreuves de discrimination ou encore par des épreuves de conditionnement d'évitement ou de fuite dans la cage de Warner.

En dehors des médicaments dont l'action s'exerce directement sur le système nerveux central, les sécrétions internes ont fait a leur tour l'objet d'investigations systématiques.

Nous donnerons deux exemples empruntés aux essais réalisés dans notre laboratoire en collaboration avec Bovet-Nitti, Bignami et Robustelli. Le premier met en évidence la facilitation du conditionnement observé à la suite de l'administration de nicotine chez le rat (*Figure 5*).

Le second concerne l'effet "crétinissant" des antithyroïdiens administrés au rat, et la facilitation de l'apprentissage consécutive à l'administration des hormones thyroïdiennes, la thyroxine et triiodothyronine (*Figure 6*).

En relation avec les troubles caractéristiques de l'intelligence qui accompagnent régulièrement les états d'hypothyroïdie et en particulier le myxoedème, il est naturel que la fonction thyroïdienne ait particulièrement retenu l'attention des chercheurs. Les résultats, souvent discordants ont été en majeure partie négatifs en ce qui concerne les effets des substances antithyroïdiennes et de la thyroxine sur l'apprentissage du rat placé dans un

labyrinthe; par d'autres méthodes des résultats positifs avaient déjà été obtenus en particulier par Richards et Stockburger (1958).

Il est intéressant de noter que dans le cas de l'hormone thyroïdienne comme dans celui de la nicotine, une certaine convergence peut être notée entre les résultats de l'expérimentation réalisées chez l'animal et ceux de l'observation clinique.

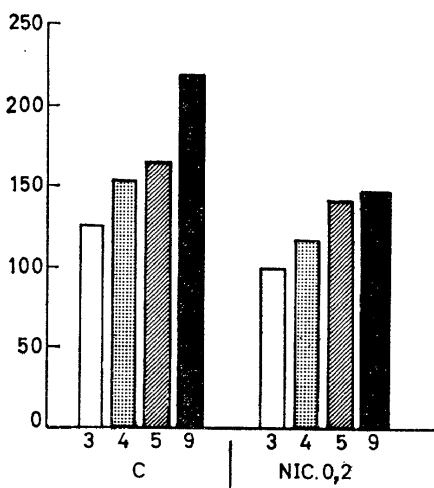


Figure 5. Action de la nicotine sur le conditionnement du rat à la réaction d'évitement; nombre moyen des cycles précédant l'acquisition des critères de conditionnement<sup>18, 19</sup>

L'expérience a été réalisée dans les conditions précédemment décrites (Tableau 3 et Figure 4), sur des rats dont on a enregistré les réactions de fuite et d'évitement au cours d'un conditionnement dans une cage de Warner. L'essai comporte au total 50 cycles de stimulation, à 30 secondes d'intervalle, répétés 6 jours consécutifs.

La figure résume les résultats correspondant à deux groupes de 12 animaux témoins ou traités par la nicotine (0,2 mg/kg s.c., 20 minutes avant l'essai.)

Pour chaque groupe, les scores ont été évalués suivant quatre critères de difficulté croissante: soit 3 réponses conditionnées consécutives (3), soit 4 réponses conditionnées consécutives (4), soit 5 réponses conditionnées consécutives (5), soit enfin 9 réponses conditionnées sur 10 cycles.

La hauteur des colonnes correspond au nombre moyen des cycles de conditionnement précédant l'acquisition des différents critères. On remarquera comment la durée de l'apprentissage est fortement raccourcie dans le groupe des animaux préalablement traités par la nicotine

\*  
\*            \*

En conclusion, il apparaît que, quel que soit le domaine considéré, la distinction entre médicaments psycholeptiques et psychoanaleptiques s'est révélée, malgré son caractère apparemment schématique, extrêmement suggestive.

Au point de vue des mécanismes des actions exercées, la distinction entre les deux groupes correspond assez bien à la repartition des agents psychotropes en mimétiques et compétitifs des médiateurs, adrenergiques et cholinergiques; elle se retrouve dans l'opposition qui existe entre les produits susceptibles d'enrichir ou d'appauvrir les tissus du cerveau en cathécolamines et en 5-hydroxytryptamine, dans la différence existante entre agents

## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

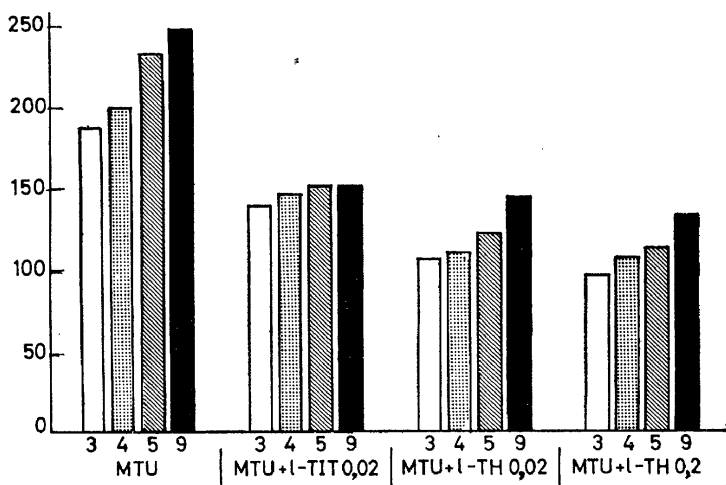
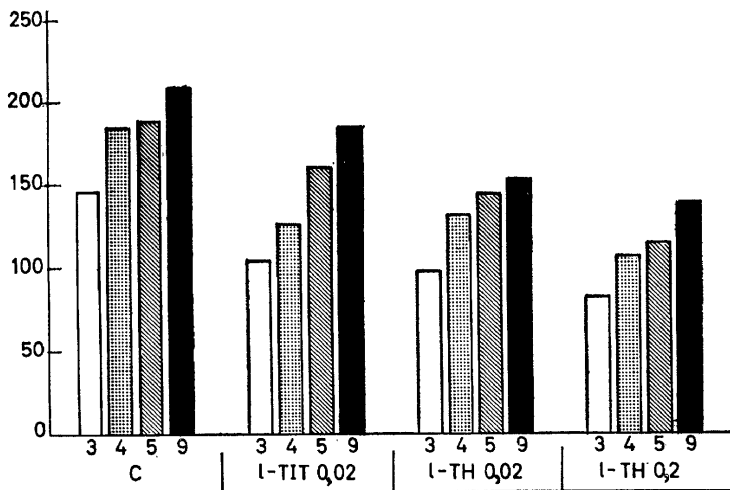


Figure 6. Action des hormones thyroïdiennes et du méthylthiouracile sur le conditionnement du rat à la réaction d'évitement; nombre moyen des cycles précédant l'acquisition des critères de conditionnement<sup>19</sup>

L'expérience a été réalisée dans les conditions précédemment décrites (Figure 5).

On remarquera comment l'apprentissage, dont la durée est fortement prolongée dans le groupe des animaux traités par le seul antithyroïdien (MTU, méthylthiouracile, 1/1000 dans l'eau de boisson) est au contraire facilité chez les animaux qui sont traités par les hormones thyroïdiennes (thyroxine, l-Th 0,2 mg/kg; triiodothyronine l-TIT, 0,2 mg/kg)

synchronisants et désynchronisants, dans les essais d'antagonismes pharmacologiques, et dans de nombreuses épreuves concernant le comportement spontané, émotif ou conditionné des animaux d'expérience.

Les cliniciens eux-mêmes n'ont pas eu besoin que fut isolée la première des toxines de la schizophrénie pour voir dans les psychoses et les hallucinoses provoquées par les fortes doses de psychodysléptiques, le modèle des affections qu'ils se proposaient de guérir par les psycholeptiques<sup>20</sup>.

Aux confins des deux grandes séries de médicaments psycholeptiques et psychoanaleptiques, une voie pleine de promesse apparaît ouverte à des produits qui, participant à la fois des propriétés de l'autre groupe, permettront d'édifier une pharmacologie de la fatigue, de l'apprentissage et de la rétention.

Un soutien à cette classification dualiste des substances psychotropes à été récemment apportée aux pharmacologistes par le psychologue britannique, Eysenck<sup>21</sup>.

Reprenant, dans une théorie de la personnalité qui se rattache à la distinction déjà proposée par Pavlov (1927) entre les tempéraments "excitables" et "intravertis" de la constitution mentale, cet auteur (1951, 1957) a proposé une interprétation physiopsychologique des effets opposés exercés par les deux grands groupes des médicaments stimulants et déprimeurs.

Quoique elle ait été l'objet de certaines critiques (Lindemann et Felsing, 1961), l'assimilation suggérée par Eysenck du tableau clinique déclenché par l'administration d'un médicament psychotrope avec un type génétique ou acquis de comportement ou avec un tempérament déterminé, apparaît éminemment suggestive.

Le rapprochement entre action médicamenteuse et tableau nosologique présente l'intérêt de souligner le caractère global et indifférencié des effets exercés par la très grande majorité des médicaments psychotropes dont nous disposons actuellement. Il indique comment dans l'avenir et à mesure que se seront perfectionnées nos connaissances dans ce domaine, la caractérisation des médicaments psychotropes pourra s'encadrer à l'intérieur d'une conception plus générale du comportement et d'une analyse de la personnalité.

## References

- <sup>1</sup> J. Delay et P. Deniker. *Méthodes Chimiothérapeutiques en Psychiatrie*, Masson et Cie., Paris (1961); Les auteurs indiquent comment l'emploi des dérivés de la phénothiazine en psychothérapie peut être considérée comme dérivant elle-même de la *thérapeutique du sommeil*, dont on trouve les premières indications dans les travaux de Wolf (1901), Klaesi (1922) et Cloetta (1930) et plus récemment de l'hybernotherapie de Laborit, Huguenard et Hallaume (1952).
- <sup>2</sup> H. Baruk, J. Launay, et J. Bergès. *Ann. Medico psychol.* (113), **1**, 45 (1955); H. Baruk. *Traité de Psychiatrie*, Masson et Cie., Paris (1959).
- <sup>3</sup> D. Bovet. *Gazz. Chim. Ital.* **89**, 196 (1959).
- <sup>4</sup> loc. cit p. 1.
- <sup>5</sup> *New and Non-official Remedies*. American Medical Association (1962); E. Jacobsen. *Bull. organisation mondiale santé* **21**, 411 (1959); F. M. Berger. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **67**, 685 (1957); L. Alexander. *J. Am. Med. Assoc.* **162**, 966 (1956); A. Lattanzi. Gli psicofarmaci, *Clin. terap.* **20**, 345, 391 (1961).
- <sup>6</sup> W. Lenz. *Deut. med. Wochschr.* **86**, 2555 (1961); R. W. Smithells, N. Trevor Burnell, et F. Stabler. *Lancet* n° 7229, 591 (1962). P. Chassagne et P. Lechat. *Thérapie* **17**, 743 (1962).
- <sup>7</sup> McGill University Conference on Depression and Allied States. *Can. Psychiatric Assoc. J.* suppl. **4**, (1959); C. Fazio (Ed.). *Le Syndrome depressive*, Atti del Symposium di Rapallo, Ediz. Minerva Medica (1960); *Symposium on Depression—Diseases of Nervous System* (2) **22**, suppl. 5, 6 (1961).
- <sup>8</sup> G. L. Gatti. *Riv. sperim. Freniatria* **85**, 1 (1965); *Abstr.*, IIIrd Congr. Colleg. internl. Neuro-psychopharmacol., München, p. 54 (1962).

## DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS DE LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

- <sup>9</sup> A. Pletscher, K. F. Gey, et P. Zeller. *Progress in Drug Research*, E. Juker (Ed.) **2**, 417 (1960); O. S. Whitelock (Ed.) "Amine oxydase inhibitors", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **80**, 551 (1959); G. Werner. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* **3**, 59 (1962); Symposium on new Antidepressant and Psychotherapeutic Drugs, *Diseases of Nervous System* **21**, Suppl. (1960).
- <sup>10</sup> F. Bovet-Nitti, O. Orsingher, R. Landi-Vittory, et D. Bovet. *Compt. rend.* **232**, 614 (1961).
- <sup>11</sup> G. B. Marino-Bettolo, R. Landi-Vittory, M. A. Jorio, F. Bovet-Nitti, et O. Orsingher, *Selected Sci. Papers Inst. Super. Sanità* **23**, 110 (1960).
- <sup>12</sup> E. Jacobsen. *Bull. organisation mondiale santé* **21**, 411 (1959); A. Wikler. *The Relation of Psychiatry to Pharmacology*, Williams and Wilkins, Baltimore (1957); L. Lasagna, J. M. v. Felsingher, et H. K. Beecher. *J. Am. Med. Assoc.* **157**, 1006 (1955). Différents auteurs, (G. M. Everett et R. G. Wiegand. *Biochem. Pharmacol.* **8**, **85**, (1962)) ont à juste titre insisté sur la confusion qui peut résulter de l'usage de termes aussi généraux que d'expressions trop générales, en partant d'exemples précis, ils ont indiqué la différence des syndromes d'"excitation" provoqué; chez le souris par l'administration de dihydroxyphénylalanine (accroissement de l'activité motrice coordonnée, augmentation de l'irritabilité et de l'agressivité) et de 5-hydroxytryptamine (secousses musculaires, tremblements, convulsions). L'on sait également comment l'administration du même produit (morphine) est susceptible de provoquer l'apparition de symptômes très différents suivant l'espèce animale considérée ou dans la même espèce, selon les conditions expérimentales.
- <sup>13</sup> D. Bovet, G. L. Gatti, et M. Frank. *Selected Sci. Papers Inst. Super Sanità* **1**, 127 (1961).
- <sup>14</sup> D. Bovet, G. L. Gatti, J. Pecora-Giraldi, et M. Frank. En *Neuropsychopharmacology*, E. Rothlin (Ed.), Vol. 2, p. 146. Elsevier, Amsterdam (1961).
- <sup>14</sup> J. R. Boissier. *Thérapie*, **17**, 519 (1962).
- <sup>15</sup> V. G. Longo, B. Silvestrini, et D. Bovet. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **126**, 41 (1959); V. G. Longo. *Electroencephalographic Atlas for Pharmacological Research*, Elsevier, Amsterdam (1962).
- <sup>16</sup> P. L. Broadhurst. In *Experiments in Personality. I. Psychogenetics and Psychopharmacology*, H. J. Eysenck (Ed.), Routledge and Kegan Paul, London (1960); G. E. McClearn. In *Psychology in the Making* (Ed. L. Postman), Knopf, New York (1962).
- <sup>17</sup> L. V. Krushinskii. *Animal Behaviour, its Normal and Abnormal Development*, Consultants Bureau, New York (1962); M. J. Michelson. *Physiologischeskaja rol acetylcholina*, I. Leningr. Medicin. Inst. Leningrad (1957); N. L. Munn. *Handbook of Psychological Research on Rats*, Houghton Mifflin Cy., Boston (1950).
- <sup>18</sup> D. Bovet, G. Bignami, et F. Robustelli. *Compt. rend.* **256**, 778 (1963).
- <sup>19</sup> G. Bignami. *Selected Sci. Papers Inst. Super. Sanità* **25**, 165 (1962); D. Bovet, F. Bovet-Nitti, G. Bignami, et O. Orsingher, In *Perspectives in Biology* (Eds. V. G. Foglia, C. F. Cori, L. F. Leloir, et S. Ochoa), p. 210, Elsevier, Amsterdam (1962).
- <sup>20</sup> V. Buscaino. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **125**, 734 (1930); S. S. Kety. *Science* **129**, 1528 (1959); D. W. Woolley. *The Biochemical Basis of Psychoses*, John Wiley, New York (1962); D. F. Dowing. *Quart. Revs. (London)* **16**, 133 (1962).
- <sup>21</sup> H. J. Eysenck, S. Casey, et D. S. Trouton. *J. Mental. Sci.* **103**, 645 (1957); H. J. Eysenck. *Experiments in Personality*, Routledge and Kegan Paul, London (1962); E. Callaway et G. C. Stone. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* **1**, 247 (1960); E. Lindemann et J. M. v. Felsingher. *Psychopharmacologia* **2**, 69 (1961).