

21

217

64-002

PSYCHOLOGICA BELGICA

ANNALES DE LA
SOCIÉTÉ BELGE
DE PSYCHOLOGIE

ANNALEN VAN DE
BELGISCHE VERENIGING
VOOR PSYCHOLOGIE

Vol. IV

1961 - 1964

EXTRAIT — OVERDRUK

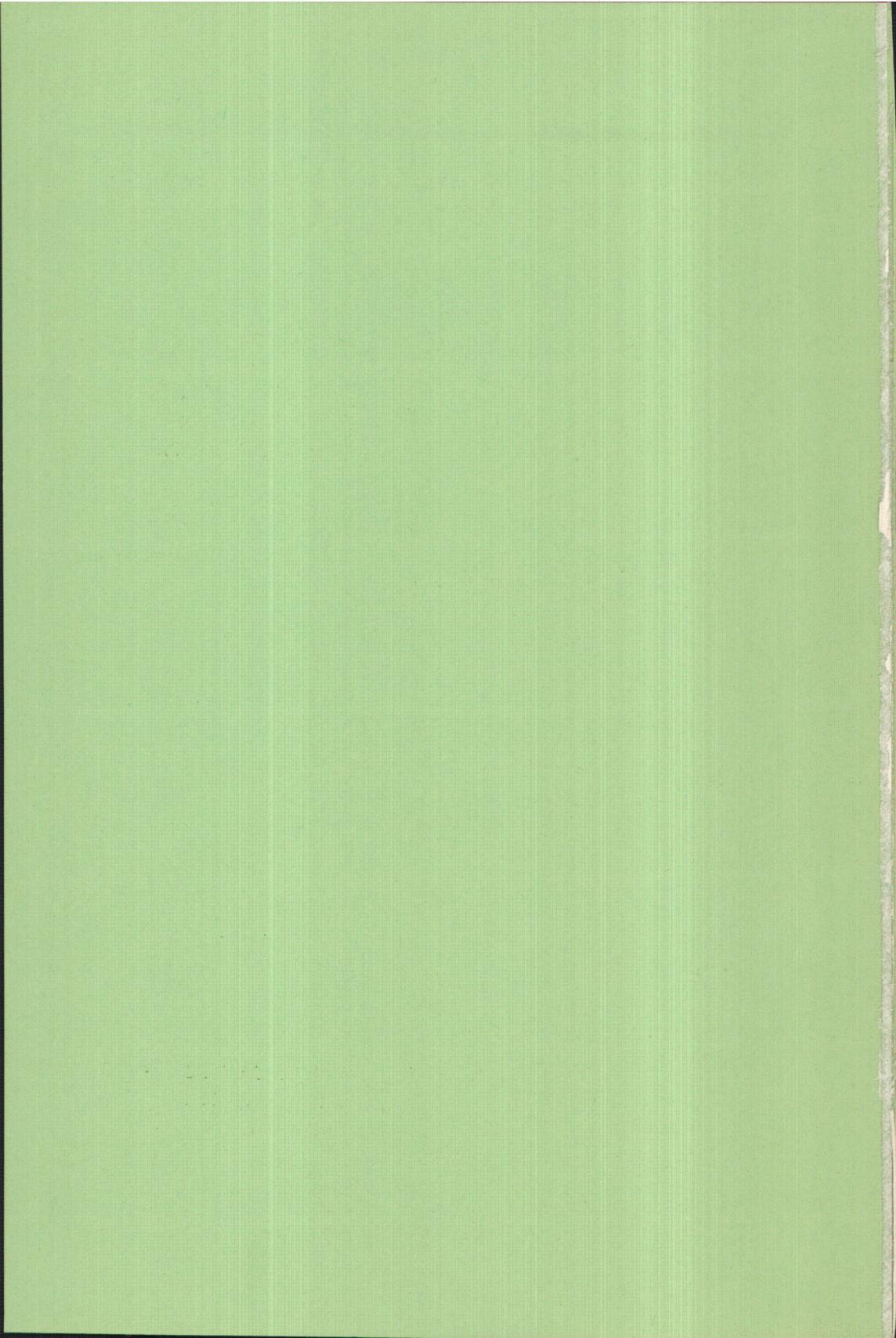
Uitgegeven met de steun van het
Ministerie van Nationale Opvoeding en Cultuur

Publié avec le concours du
Ministère de l'Éducation Nationale et de la Culture

ÉDITIONS E. NAUWELAERTS
2, Place Cardinal Mercier
LOUVAIN

UITGAVEN E. NAUWELAERTS
Kardinaal Mercierplein 2
LEUVEN

1964



ÉTUDE COMPORTEMENTALE
DES SUBSTANCES TOXICOMANOGÈNES.
PRÉSENTATION D'UNE TECHNIQUE
D'AUTO-INJECTION CONDITIONNÉE CHEZ LE CHIEN

PAR

O. FONTAINE & M. RICHELLE

La plupart des recherches pharmacologiques qui inondent actuellement les multiples revues spécialisées procèdent, quelle que soit la méthode employée, par essais aigus de doses cliniques ou élevées de la substance étudiée. Très rares sont les travaux qui s'engagent dans l'étude de doses subcliniques. Que dire alors de l'expérimentation chronique des doses cliniques!

Pourtant dans le domaine neuropharmacologique, la clinique est essentiellement une expérience chronique souvent très prolongée de doses moyennes ou faibles des drogues.

Dans notre laboratoire Djahanguiri et Richelle (1) ont, il y a deux ans, mis en train une recherche dont le but était l'analyse chez le chat des effets d'un traitement prolongé de doses cliniques de morphine sur un comportement conditionné. Le conditionnement employé est un programme skinnerien de discrimination temporelle à intervalle fixe de 2 min. (programme FI). Dans ce programme une réponse n'est suivie d'un renforcement que si un délai de 2 min. s'est écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises dans l'intervalle sont superflues et n'ont aucune conséquence.

Ce programme de renforcement engendre un comportement typique, caractérisé par une longue pause après chaque renforcement, l'animal ne recommençant à répondre qu'à la fin de l'intervalle.

(1) B. DJAHANGUIRI et M. RICHELLE, *Behavioral effect on a long term treatment with small doses of morphine.* (En préparation.)

Le calendrier expérimental a été le suivant. L'animal passe quotidiennement une heure en cage expérimentale. Après 10 séances stables qui servent de ligne de base, il reçoit 0,2 mgr/kg de chlorhydrate de morphine en sous cutanée 30 min. avant la mise en cage. Ce traitement se prolonge pendant 35 séances. On interrompt alors les injections pendant 4 jours et on les reprend ensuite pendant 36 jours. Enfin survient un nouvel arrêt de 16 jours des injections morphiniques. Un des chats a eu un programme un peu différent. Il n'a eu que 17 séances de morphine dans la 2^e série. Ces séances ont été suivies de 9 séances d'injection de Palfium (0,2 mgr/kg).

Chez tous les animaux on observe après quelques jours d'injection une excitation comportementale importante. Mais ce qui frappe surtout c'est la variabilité intra-individuelle en cours de traitement, signe d'une atteinte à la stabilité comportementale antérieurement obtenue. Ainsi, par exemple, un des chats dont la ligne de base se situe à 550 réponses par heure, donne par séance, un nombre de réponses variant entre 20 et 1000 par heure. Chez tous les animaux la discrimination temporelle qui s'était développée avant le traitement est également perturbée. Lorsque l'administration de la substance toxicomanogène est interrompue, on observe un syndrome de sevrage caractérisé par une chute du nombre de réponses, voire par une extinction complète du comportement conditionné. L'injection de Palfium a été incapable de lever les réactions de sevrage provoquées. Il faut cependant noter que ce dernier produit a été injecté à dose très faible.

De cette expérience, dont nous venons de brosser schématiquement le décours, est né le désir de mettre au point une technique permettant l'étude chronique de substances toxicomanogènes dans des conditions aussi proches que possible de la toxicomanie humaine.

Nous inspirant de travaux de Weeks ⁽¹⁾ sur le rat et de Thomp-

(1) J. R. WEEKS, Self maintained morphine «addiction». A Method for chronic programmed intravenous injection in unrestrained rats. *Fed. Proc.*, 1961 (20), 397 (abst). J. R. WEEKS, Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science*, 1962 (138), 143.

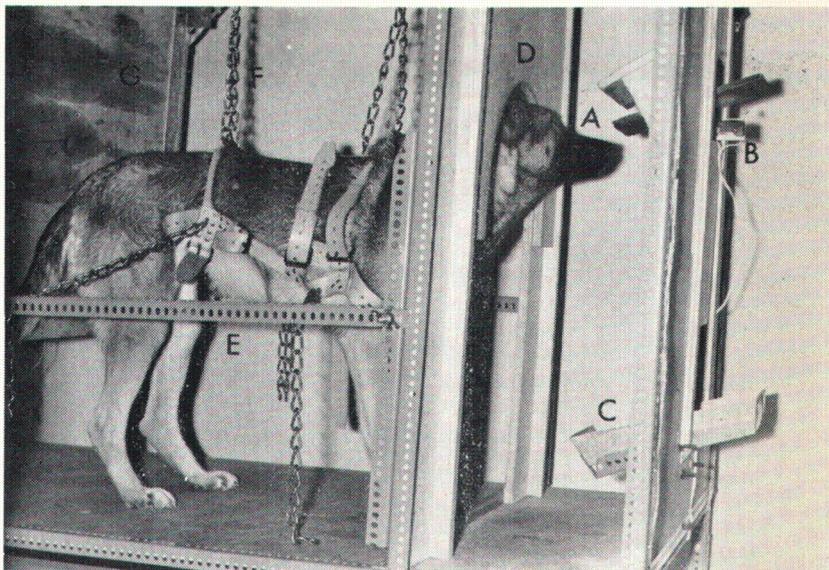


Fig. I.

A. Levier-réponse; B. Minirupteur; C. Réceptacle à nourriture; D. Guillotine ajustable sur glissière; E. Tringle amovible; F. Harnais et chaînes de fixation; G. Plaque porteuse du dispositif d'injections automatique; réglable dans le sens avant-arrière.

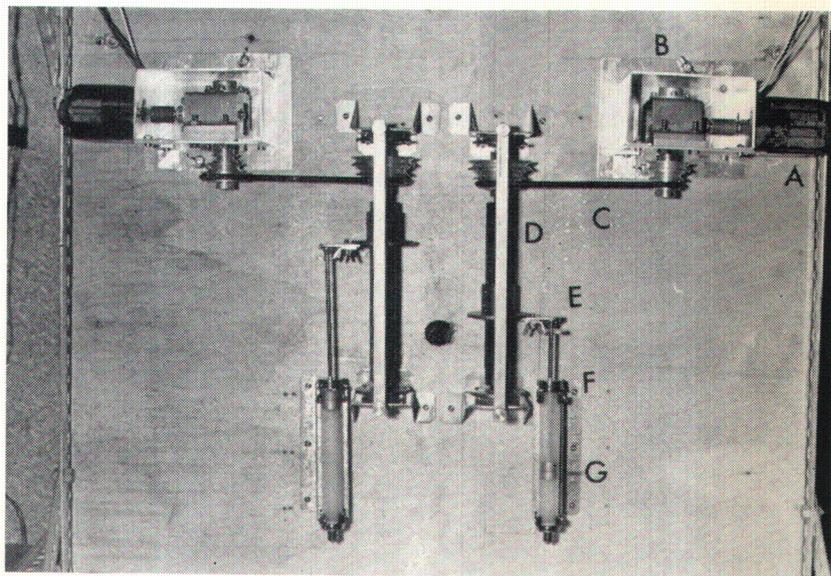


Fig. II.

A. Moteur, double sens de marche, à freinage; B. Boîte de réduction; C. Transmission par poulies; D. Vis sans fin; E. Butoir; F. Porte-seringue; G. Seringue calibrée.

son et Schuster (1) sur le singe, nous avons adopté et modifié un appareil pour permettre une autoinjection conditionnée de substances toxicomanogènes chez le chien.

Description

Il s'agit d'une cage de Skinner d'un type un peu particulier (Figure I).

L'animal, un chien, est immobilisé sur une table à l'aide d'un harnais comme un chien de Pavlov. En face de lui se trouve un panneau sur lequel est monté un «levier-réponse» (A) que l'animal peut soulever avec le museau. Ce mouvement ferme le contact d'un minirupteur (B). Ce dispositif est monté sur glissières de sorte que la hauteur peut en être ajusté à la taille de l'animal. Sous le levier-réponse se trouve un récipient à nourriture (C). Au dessus du levier, et latéralement, une lampe sert de stimulus discriminatif (en dehors du champ de la Figure I). Derrière l'animal est disposée une planche coulissante (G) sur laquelle sont fixés deux appareils d'injection. Chacun de ces appareils (Fig. II) est constitué d'un moteur (A) qui entraîne par l'intermédiaire d'une boîte de réduction (B) et d'un jeu de poulies (C) la rotation d'une vis sans fin (D). Cette rotation fait progresser un butoir (E) qui pousse devant lui le piston d'une seringue (F.G.). La partie distale de la seringue est reliée à un cathétère endoveineux de la patte du chien. Nous avons choisi comme animal d'expérience le chien, pour trois raisons principales: d'abord sa taille qui permet des manipulations aisées, ensuite sa place élevée dans la hiérarchie animale, enfin et surtout la possibilité d'établir des corrélations intéressantes avec les réactions du système nerveux autonome humain.

L'apprentissage comprend trois phases. Tout d'abord il s'agit d'établir un conditionnement avec, comme renforcement, de la nourriture: l'animal doit soulever le levier-réponse pour obtenir

(1) T. THOMPSON & G. R. SCHUSTER, Morphine self-administration, Food-reinforced, and avoidance behaviors in Rhesus Monkeys. *Psychopharmacologia*, 1964 (5), 87-94.

un peu de viande. Chaque réponse est renforcée (*renforcement continu*). Ensuite, on conditionne l'animal à un programme comportemental défini. Nous avons choisi un programme multiple FR₅₀ Ext. 2 min. La première composante FR₅₀ est un programme à proportion constante (Fixed Ratio). L'animal doit donner 50 réponses avant de recevoir un renforcement nourriture. Après ces 50 réponses et en même temps que l'animal reçoit sa viande, la lampe du panneau placé devant lui s'allume durant 2 minutes. Toute réponse donnée pendant cet intervalle est sans conséquence. Ceci correspond à la seconde composante Extinction 2 min. du programme multiple. Dès que la lampe s'éteint le cycle reprend. Lorsque l'animal est stabilisé sur ce programme on peut passer à la dernière phase de l'apprentissage. Après intervention chirurgicale, l'animal muni de son cathéter est replacé en cage de conditionnement. La 50^e réponse est renforcée par de la nourriture, cependant qu'en même temps le moteur de l'appareil à injection s'enclenche et injecte une quantité prédéterminée de la substance étudiée. Le temps d'injection est variable en fonction de la dose à injecter ou de la concentration du produit, mais est toujours nettement plus court que la période d'extinction. Dès que le pouvoir renforçant de la drogue est établi, on supprime le renforcement nourriture. Ce passage par une phase où les deux renforcements sont administrés en même temps est utile pour amorcer, en quelque sorte, l'autoinjection. Par ailleurs, l'utilisation d'un temps mort de 2 minutes indiqué par l'allumage de la lampe a été introduite afin de permettre à la substance injectée par voie i.v. de manifester son activité biologique et comportementale.

Possibilités de la méthode

Cette technique permet donc à l'animal de régler lui-même la dose de drogue qu'il s'administre. Il nous semble que ceci est un avantage certain.

Jusqu'ici l'étude des toxicomanies se faisait en administrant

par voie orale ou parentale une certaine quantité de drogue. Donc en somme on «forçait» une toxicomanie et on ne lui permettait pas de se développer «librement».

Ici, par contre, nous laissons l'animal choisir sa dose. Va-t-il ajuster celle-ci à une certaine valeur toujours la même dans certaines limites? Va-t-il au contraire au fil des jours augmenter celle-ci de manière régulièrement croissante ainsi que cela se voit chez le toxicomane humain? Ou bien devons-nous interrompre l'expérience, les doses autoinjectées mettant la vie de l'animal en danger?

En fait, nous nous trouvons confrontés ici avec le problème de la valeur renforçante de la drogue et à celui de la tolérance. Suivre l'évolution de ces deux phénomènes et étudier leurs répercussions sur le programme comportemental employé sera un de nos premiers buts. D'un autre côté, la présence de deux appareils d'autoinjection rendra possible l'étude du phénomène de tolérance croisée. Pourra-t-on substituer une autre drogue à la drogue étudiée sans affecter le comportement de l'animal et sans voir apparaître une réaction de sevrage telle qu'elle survient normalement lors d'une interruption du traitement habituel? Ceci nous introduit à des considérations plus directement pharmacologiques dont nous ne parlerons pas ici. De même, il est possible d'approcher par la méthode l'effet placebo. On peut se demander en effet jusqu'à quel point la drogue est nécessaire par sa fonction biologique. Autrement dit, quelles sont, dans les réactions de sevrage, la part de la dépendance physique et la part de la dépendance psychique? Certes, on ne niera pas que la toxicomanie établit dans l'organisme devenu tolérant un nouvel équilibre des fonctions physiologiques. Il n'en reste pas moins vrai que certaines substances entraînant une tolérance ne créent pas de syndrome de dépendance physique. Il s'agit donc là de deux phénomènes nettement distincts. Nous croyons donc qu'il est légitime de se demander si ce syndrome de sevrage, dont les manifestations appartiennent en premier lieu au système autonome, n'est pas en grande partie sous l'influence de manifestations psychologiques déclenchées par l'arrêt de la drogue. Le changement brutal d'un milieu interne «agréable» pourrait

hypothétiquement engendrer des réactions biologiques exagérées par rapport aux changements physiologiques réels.

Notre but est donc d'utiliser des substances donnant des toxicomanies de manière certaine (morphiniques) afin d'estimer le rendement de la méthode et ses possibilités.

Une fois ces études préliminaires terminées, nous envisageons l'étude de substances plus courantes, plus « banales » qu'il est possible à chacun d'obtenir avec facilité. Nous pensons surtout ici aux tranquillisants dont nos contemporains usent et abusent de façon inconsidérée.

Le neuropharmacologue ne peut pas se contenter d'évaluer la nocivité générale grossière d'un agent pharmacologique. Il doit encore évaluer sa toxicité comportementale en utilisant des programmes qui nécessitent une adaptation précise à des situations qui exigent des réactions finement réglées. À ce résultat, des méthodes psychopharmacologiques dont nous venons de donner un exemple, sont capables de contribuer de façon importante.

PSYCHOLOGICA BELGICA

Volume I: 1946-1953. Louvain-Leuven, Nauwelaerts, 1954,
224 pp.

Volume II: 1954-1958. Louvain-Leuven, Nauwelaerts, 1959,
220 pp.

Volume III: 1958-1961. Louvain-Leuven, Nauwelaerts, 1962,
278 pp.

Volume IV: 1961-1964. Louvain-Leuven, Nauwelaerts, 1965,
XII 308-pp.