

## CONTRIBUTION DU CONDITIONNEMENT ANIMAL A L'ETUDE EXPERIMENTALE DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES (\*)

M.J. DALLEMAGNE (\*\*), M. RICHELLE (\*\*),  
O. FONTAINE (\*\*) & B. XHENSEVAL (\*\*).

### LA METHODE ET SES POSSIBILITES EN PSYCHO-PHARMACOLOGIE.

L'étude des substances psychotropes ne peut se passer d'une analyse des effets observés au niveau du comportement. Celui-ci tient, en psychopharmacologie, une place aussi nécessaire que la neurochimie ou la neurophysiologie. Les psychotropes ayant avant tout pour objet de modifier le comportement, il paraît naturel d'examiner leur action là où elle se manifeste. Aucune description de l'activité électrique du cerveau ni des modifications neuro-chimiques ne permet de prédire le comportement. Les phénomènes d'ordre biochimique et physiologique ne constituent pas, *stricto sensu*, les causes des phénomènes d'ordre comportemental. Il y a là trois niveaux d'analyse à l'intérieur du phénomène général d'adaptation biologique, faisant intervenir chacun des variables particulières en interaction complexe d'un niveau à l'autre. Quand il s'agit de l'activité de substances chimiques sur l'organisme, le comportement joue, pour une part, le rôle de variable explicative. D'ailleurs, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas exagéré de dire que nous en savons plus sur le comportement que sur ses corrélations neurophysiologiques et neurochimiques. On sait le parti que l'on peut tirer en science des expériences d'une spécialité pour résoudre des questions encore débattues dans une autre. Que l'on songe aux apports de la pharmacologie dans la compréhension des mécanismes physiologiques. Il pourrait arriver que les expériences psychologiques posent certains problèmes sous un jour nouveau, suggèrent des

(\*) Communication présentée à la séance du 22 mai 1965 de la Société belge de Recherches cliniques.

(\*\*) Institut de Thérapeutique expérimentale et Laboratoire de Psychologie de l'Université de Liège.

voies de solutions aux neurochimistes, neurophysiologistes et neuropharmacologues, ou encore qu'elles offrent à ces derniers des méthodes de validation de leurs interprétations. Le présent travail vise essentiellement à poser quelques questions au pharmacologue à partir d'expériences sur le comportement.

L'importance de l'analyse du comportement reconnue, est-il quelque raison de porter son choix, pour ce faire, sur les méthodes de conditionnement operant ? Celles-ci ne prétendent pas à l'exclusivité, mais elles présentent une série d'avantages, reconnus par les psychologues et largement exploitables par les pharmacologues. On emploie une technique expérimentale plutôt qu'une autre parce qu'on la trouve plus appropriée, non parce qu'on veut tout y ramener. Le pharmacologue qui travaille sur la membrane nictitante du chat ou l'utérus de lapine ne nourrit pour ces deux objets aucun intérêt particulier; il ne les emploie que parce qu'ils lui paraissent spécialement adéquats pour analyser certains phénomènes. Le conditionnement tient une place privilégiée, pour des raisons analogues.

Pour faciliter la compréhension, nous décrirons la technique et illustrerons très rapidement quelques-unes de ses possibilités. Le conditionnement operant est fondé sur le contrôle du comportement par ses conséquences. Si une réponse d'un organisme se trouve renforcée (« récompensée »), elle tendra à se reproduire. Il est aisé de définir rigoureusement, dans un contexte expérimental, une unité de comportement, ou réponse — par exemple, appuyer sur un petit levier, pour un rat ou un chat — et d'en contrôler la probabilité d'émission en la faisant suivre systématiquement d'un renforcement — par exemple, un peu de nourriture —. La relation entre réponse et renforcement peut être rendue plus ou moins complexe : les psychologues ont imaginé quantité de programmes de renforcement (exemples : le renforcement n'est octroyé qu'après qu'un délai déterminé se soit écoulé depuis le renforcement précédent, ou depuis la réponse précédente, ou que si un nombre déterminé de réponses a été émis, etc.).

Cette diversité de programmes de renforcement, engendrant chacun un type de comportement caractéristique, offre au psychopharmacologue un outil très fin pour analyser l'action différentielle d'un produit sur des comportements différents. Beaucoup de programmes engendrent chez des espèces différentes des comportements identiques. Cette qualité est fort précieuse pour le psychopharmacologue ; il dispose ainsi d'une commune mesure pour apprécier et comparer l'effet d'une substance chez des espèces différentes et établir la plus ou moins grande généralité des effets observés.

Ainsi, le chlordiazepoxide produit chez le chat et chez le rat, sur un programme identique, des effets qualitativement et quantitativement comparables (11). Par contre, l'hydroxyzine produit des effets en sens opposés (6, 18). Dans aucune méthode de psychologie expérimentale, l'automatisation n'a été poussée aussi loin. Ceci permet d'enregistrer des événements se présentant à un rythme défiant l'observateur humain (ex. : un animal émettant 300 à 400 réponses en une heure à l'état normal, émettra, sous excitation amphétaminique, 2.000 à 3.000 réponses, évidemment impossibles à dénombrer), ou au cours de périodes décourageant sa patience et son endurance. C'est grâce à cette automatisation poussée que l'on peut mener, en psychopharmacologie, des études en traitement prolongé, dont l'intérêt sera discuté plus loin.

Peu de méthodes comportementales permettent de détecter, chez l'animal, l'effet de doses cliniques des médicaments. Certains conditionnements se montrent à cet égard très sensibles. Ainsi, une dose de 1,3 mg/kg de chlordiazepoxide peut, chez le chat, multiplier par 3 ou 4 le débit de réponses conditionnées, alors qu'aucune excitation n'apparaît dans le comportement spontané (10). Chez le chat encore, une dose quotidienne de morphine de 0,2 mg/kg produit, après quelques jours, des perturbations nettes du comportement conditionné (3).

Les méthodes de conditionnement envisagent le comportement au niveau individuel, utilisant autant que possible chaque sujet comme son propre contrôle. La variabilité interindividuelle dans la sensibilité aux substances psychotropes se manifeste ainsi aisément. Grâce à un contrôle rigoureux, on atteint à une grande constance du comportement chez un même sujet, par référence à laquelle les effets pharmacologiques se détachent clairement. A trois années d'intervalle, un chat soumis au même programme de renforcement a présenté un comportement inchangé et réagit qualitativement et quantitativement de façon identique à une même dose de chlordiazepoxide. On devine le parti que l'on peut tirer d'une mise en relation du degré de constance du comportement avec et sans médicament dans l'interprétation de l'action pharmacologique.

Les méthodes de conditionnement sont propres à mettre en évidence de façon nuancée les antagonismes pharmacologiques. Ainsi, on a pu montrer certains caractères différenciant les antagonismes trémorine-scopolamine et trémorine-atropine (7). Un test d'antagonisme fournit souvent l'indice décisif, en psychopharmacologie comme en pharmacologie générale, de ce que deux substances aboutissent à des effets semblables par des mécanismes différents. Ainsi, on ne peut dis-

tinguer l'action de l'hydroxyzine de celle de la chlorpromazine sur un conditionnement particulier chez le rat; cependant, le méthylphénidate antagonise la première, mais non la seconde de ces substances (18).

Il importe, dans l'étude d'un produit, d'en dépister les « traces » à des intervalles de temps croissants après administration. Ces traces peuvent être de deux ordres : il peut s'agir du produit lui-même encore présent dans l'organisme; il peut s'agir de ses conséquences, plus ou moins prolongées, plus ou moins directes, objectivables aux niveaux biochimique, physiologique ou comportemental. La mise en rapport des traces du premier et du second ordre, et parmi ces dernières des traces objectivées aux différents niveaux d'analyse, est cruciale dans l'interprétation du mécanisme d'action de la substance. Signalons ici les faits fournis par l'étude comportementale : certains produits exercent sur le comportement une action qui s'estompe parallèlement à leur métabolisation; d'autres entraînent des modifications qui persistent plus ou moins longtemps après une seule ou plusieurs administrations; ou qui persistent, autant qu'on puisse en juger, de façon définitive, sans qu'il s'agisse pourtant nécessairement d'amélioration du point de vue adaptatif. Ces quelques remarques montrent que la méthode du conditionnement opérant offre au psychopharmacologue des cadres d'expérimentation rigoureux et fournit dès à présent à la pharmacologie du système nerveux central des faits qui conduisent à intégrer la notion de comportement à titre de variable explicative, et non simplement de donnée descriptive, dans l'étude des agents psychotropes.

#### LE COMPORTEMENT COMME FACTEUR CAUSAL DANS L'ACTION DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES.

Depuis un certain nombre d'années, de nombreuses substances psychotropes, de valeur d'ailleurs très inégale sur le plan clinique, ont été mises à la disposition du médecin. Ces produits, qui représentent en fait des variantes sur quelques thèmes chimiques de base, sont jusqu'à présent classés de manière très grossière tendant à permettre au médecin qui doit les prescrire une simplification de l'acte thérapeutique qui le rassure. Il y aura donc des stimulants pour les asthéniques, des antidépresseurs pour les déprimés, des tranquillisants pour les anxieux. On verra la littérature commerciale affirmer que telle substance supprime l'agressivité du sujet, que telle autre lève son inhibition psychique, que celle-ci lui rend son élan vital. Autant de qualifications vagues et imprécises qui font appel à des concepts psychologiques se référant à des types

globaux de réaction, à des facultés mentales élevées au rang de mécanismes structurés sur un mode neurophysiologique unitaire et invariant. On établira ainsi des références à des tests qui sont supposés pouvoir contrôler des abstractions telles que l'activité, l'agressivité, l'anxiété.

Il n'entre nullement dans nos intentions de minimiser l'importance des travaux d'ordre biochimique et physiologique qui tentent d'expliquer les effets des psychotropes au niveau des mécanismes qu'ils sont supposés influencer. Mais il est étonnant que l'analyse des phénomènes comportementaux soit réduite à une aussi simple expression car, et c'est ce que la suite de ce travail veut démontrer, l'approche comportementale représente plus qu'une simple méthode d'investigation des effets d'un produit donné. Elle se situe au même titre que l'étude biologique à un niveau explicatif, les différents types de comportement intervenant à titre causal dans les modalités d'action de ces drogues.

Dans les travaux de notre laboratoire, qui utilisent les méthodes de conditionnement operant décrites ci-dessus, cette notion de causalité comportementale s'est imposée sous diverses formes dans l'étude plus large de l'interaction drogue-comportement. Nous allons l'illustrer par quelques exemples tirés de nos expérimentations.

Beaucoup d'études psychopharmacologiques portant sur les substances dites tranquillisantes mesurent l'activité spontanée et les effets secondaires globaux sur la relation individu-milieu. Ainsi donc, si nous prenons l'exemple du chlordiazepoxide, nous observerons à partir de ces tests une réduction de l'activité spontanée : l'animal se déplace peu, paraît « tranquillisé ». Mais si nous le plaçons en cage expérimentale, sur un programme à intervalle fixe (FI \*) par exemple, l'ensemble du tableau se modifie; le produit, loin de diminuer l'activité conditionnée, l'augmente et dans des proportions considérables (5 à 10 fois le nombre de réponses obtenues sans médicament). Cet accroissement d'activité est un phénomène général, présentant d'un individu à l'autre, des variations quantitatives. Si nous observons le comportement global de l'animal durant la session expérimentale, nous constatons qu'il semble loin de la tranquillité décrite dans le comportement spontané. Si nous voulons utiliser la même terminologie que celle par laquelle on interprète couramment les modifications de l'activité spontanée, nous serons obligés de dire que le chlordiazepoxide est un puissant excitant car l'animal

(\*) Dans un programme à intervalle fixe, n'est renforcé que la réponse émise après un temps déterminé, écoulé depuis le renforcement précédent; toute réponse donnée dans l'intervalle n'est pas renforcée. L'animal établit spontanément une discrimination temporelle, n'émettant des réponses que lorsque la fin de l'intervalle approche.

paraît animé d'une agitation frénétique, donnant sans cesse des réponses et ce au détriment de la discrimination temporelle qui avait été acquise (<sup>10</sup>). Ces effets paradoxaux par référence aux effets attendus sont donc obtenus uniquement par la modification de la variable comportementale. Pourtant, si l'on veut bien faire abstraction de l'image homogène et cohérente donnée par les classifications habituelles, le phénomène ne doit pas nous étonner. Les effets d'un produit agissant au niveau du système nerveux central ne peuvent être que multiples et l'ignorance apparente de cette évidence est le résultat même d'une certaine forme de recherche psychopharmacologique qui scotomise la valeur causale du facteur comportemental.

La conclusion qui s'impose et qui nous introduit à un second point est que tout psychotrope dont on désire obtenir une évaluation valable de l'effet doit être étudié à partir de nombreux programmes différents explorant le plus grand nombre possible de relations individu-milieu. Si nous comparons ce même chlordiazepoxide sur deux types de programmes, un programme à intervalle fixe (FI) et un programme de renforcement des débits de réponse lents\* (DRL) par exemple, que constatons-nous ? Nous savons déjà que le produit provoque en FI une augmentation importante de l'activité conditionnée et une perturbation totale de la discrimination apprise. En DRL, nous obtenons de même une altération du comportement de plus en plus marquée au fur et à mesure que les doses augmentent. Donc le produit agit dans le même sens sur les deux types de programme. Mais, et ceci est important, l'effet se manifeste du point de vue quantitatif de façon beaucoup plus discrète et pour des doses relativement plus élevées. Ce qui veut dire que l'apparition de l'effet médicamenteux en fonction de la dose dépend des conditions particulières qui contrôlent le comportement (<sup>13</sup>). Si nous comparons maintenant deux drogues, par exemple l'hydroxyzine et la chlorpromazine, sur différents programmes, d'une part un FI et d'autre part un programme d'évitement de chocs électriques chez les rats « boxeurs » \*\*, nous constatons que, sur le premier programme, les deux produits provoquent une chute importante du débit des réponses. Par

(\*) Dans le programme de renforcement des débits de réponse lents, n'est renforcée que la réponse survenant après écoulement d'un certain temps (1 min), calculé à partir de la réponse précédente. Ici donc, la discrimination temporelle est la condition *sine qua non* du renforcement.

(\*\*) Programme d'évitement utilisant les rats « boxeurs » : deux rats mis dans une même cage dont le plancher est une grille électrifiable se placent face à face en position érigée sur les pattes arrière en position dite de « boxeur ». Le programme utilisé ici pose comme condition d'évitement du choc la conservation de cette attitude pendant un certain temps.

contre, sur le second, l'hydroxyzine n'a aucune action tandis que la chlorpromazine supprime presque complètement le comportement d'évitement conditionné. Voici donc deux substances qui agissent dans un même sens sur un type de comportement, et se trouvent en opposition complète sur un autre. A nouveau ici seule la variable comportementale a changé (18). Cook et Kelleher ont utilisé une formule expérimentale qui permet d'allier l'étude d'une gamme de programmes comportementaux chez le même animal en établissant des programmes multiples : cette formule est notamment très intéressante dans les recherches portant sur la relation structure - activité de produits appartenant à une même famille chimique.

Indiquons encore un autre aspect de la causalité comportementale : à savoir la détermination de la durée d'action d'un psychotrope en fonction du programme utilisé. Ceci paraîtra beaucoup plus difficile à admettre, à nous qui sommes habitués à concevoir en termes de vitesse de métabolisation la durée d'efficacité clinique d'un produit. Citons deux exemples choisis dans le matériel expérimental du laboratoire. Si l'hydroxyzine à la dose de 40 mg agit sur un programme FI pendant 6 heures environ, par contre la même dose injectée à un animal de la même espèce, qui passe en programme d'évitement de Sidman \*, agit seulement pendant 1 heure 30. Après cela, l'animal reprend un pattern de comportement pratiquement normal. Plus frappant encore est l'exemple du carbamate de méthylpentynol qui marque son effet durant 24 heures sur un DRL et dont l'action persiste pendant 10 à 15 jours sur un FI, ceci pour des doses identiques.

Outre le problème théorique que posent ces constatations expérimentales, l'importance clinique de ce phénomène paraît capital. Sans cesse, nous utilisons des produits qui, bénéfiques dans un type de comportement, se révèlent néfastes dans d'autres. On voit ainsi toute l'importance d'une expérimentation préalable aussi vaste que possible permettant au moins de prévoir à propos d'un produit donné soit une action relativement homogène, soit un effet hétérogène comprenant des effets paradoxaux. Le fait de la causalité comportementale étant posé, nous pensons que c'est là le moyen le plus sûr de réaliser le premier principe thérapeutique : *primum non nocere*.

(\*) Programme de Sidman: dans ce programme, on délivre à intervalle régulier et sans signal avertisseur un choc électrique que l'animal peut sans cesse éviter en émettant des réponses dans l'intervalle qui sépare les deux chocs.

### ASPECTS COMPORTEMENTAUX DES TRAITEMENTS PROLONGÉS.

La psychopharmacologie fait peu état de recherches sur les traitements prolongés par des substances psychotropes : les expérimentateurs étudient le plus souvent les effets toxiques sur les diverses fonctions physiologiques et les éventuelles propriétés toxicomanogènes. L'administration prolongée de substances psychoactives permet de mettre en évidence, selon les cas : 1) une persistance des effets; 2) l'accentuation d'une propriété pharmacologique; 3) l'apparition d'une action sur le comportement qu'une administration unique ne soulignait pas; 4) l'atténuation d'un effet, la tolérance médicamenteuse, l'hétérogénéité de ce phénomène au niveau comportemental, l'existence ou l'absence de tolérance croisée entre produits exerçant des effets semblables sur le comportement; 5) des symptômes de privation et de sevrage survenant après l'administration de doses élevées ou répétées; 6) le rôle du comportement comme facteur causal du développement de la tolérance.

Les techniques de conditionnement operant se prêtent bien à l'analyse des modifications que provoque sur le comportement l'administration chronique des produits psychoactifs. Plusieurs exemples de recherches entreprises dans notre laboratoire illustrent l'intérêt de ces études.

#### 1. *Persistance des effets d'une substance.*

Neuf rats sont répartis en trois groupes, chacun soumis à un programme de renforcement différent : programme à intervalle fixe de 2 minutes (FI 2), programme des débits de réponse lents (DRL), programme à intervalle variable avec réaction émotionnelle conditionnée (VI 2/CER) (5).

Après 20 à 30 séances expérimentales quotidiennes de stabilisation, une étude de l'action de la chlorpromazine (CPZ) à doses croissantes de 1 à 5 mg/kg est menée. La dose de 3 mg/kg, administrée 1 heure avant le test, provoque une réduction du débit des réponses à 20 % de la valeur initiale de base dans tous les programmes étudiés. L'administration chronique de cette dose durant 20 jours souligne la persistance des effets « inhibiteurs » de la CPZ, quel que soit le type de comportement étudié. Vingt-quatre heures après l'arrêt du traitement, chaque rat retourne à sa ligne de base caractéristique.

#### 2. *Accentuation d'une propriété pharmacologique.*

Le chlordiazepoxide (CDZ) accroît l'activité conditionnée de rats soumis à un conditionnement operant à renforcement positif avec régulation temporelle (10, 13). Une dose de 30 mg/kg est administrée durant

35 séances expérimentales quotidiennes, par voie intrapéritonéale, 30 min avant le test. Chez 4 rats sur 6, l'accroissement d'activité persiste; il s'accentue chez 2 rats. L'interruption du traitement ramène l'activité à son niveau normal. Il n'y a pas de symptômes de sevrage avec le CDZ chez le rat (<sup>14</sup>).

### *3. Apparition d'une action sur le comportement.*

Trois chats ont été conditionnés selon un programme à intervalle fixe de 2 minutes. Ils ont développé une discrimination temporelle. Une faible quantité de morphine, comparable à celle utilisée en thérapeutique humaine (0,2 mg/kg) (<sup>8</sup>) est injectée par voie sous-cutanée 15 minutes avant la session expérimentale. Une administration unique ne provoque aucune perturbation. Après 5 à 12 administrations quotidiennes, la morphine provoque une augmentation du débit des réponses et une détérioration de la discrimination temporelle. L'arrêt de l'administration de morphine après 6 à 7 semaines de traitement ininterrompu, provoque en 4 à 5 jours, une détérioration du comportement puis une suppression complète des réponses conditionnées. Ce sont des symptômes de privation ou de sevrage (<sup>3</sup>).

### *4. Atténuation d'un effet : la tolérance médicamenteuse.*

Chez le chat soumis à un conditionnement operant à renforcement positif avec régulation temporelle, le méprobamate (MPB) provoque une augmentation du débit des réponses en fonction de la dose administrée et une rupture de la discrimination temporelle (<sup>19</sup>). La diminution du débit observée avec des doses supérieures à 150 mg *per os* n'est pas due à un effet « sédatif » mais est la résultante d'un déficit moteur; ces doses conduisent à de l'ataxie, de l'incoordination motrice et à de l'hypotonie musculaire. Vingt-quatre heures après l'administration d'une dose élevée, les animaux retournent à leur ligne de base.

Le CDZ, à la dose de 3 à 100 mg *per os*, provoque qualitativement les mêmes perturbations mais ses effets se prolongent durant 5 à 12 jours (<sup>10</sup>). L'administration prolongée, durant 60 jours, de 150 mg de MPB chez le chat conduit à la tolérance médicamenteuse; elle se marque d'abord sur le comportement moteur : les animaux récupèrent un tonus normal et une coordination motrice suffisante. Sur le comportement conditionné, la tolérance se marque par un retour au débit normal et par un rétablissement de la discrimination temporelle. On n'observe pas de symptômes de sevrage avec les doses utilisées. Si nous administrons du CDZ, après le traitement prolongé au MPB, nous observons une tolérance croisée au point de vue neurologique (pas d'hypotonie, ni

d'ataxie) mais le débit des réponses reste élevé et la discrimination altérée. La tolérance croisée MPB-CDZ est donc partielle. La réduction progressive des effets du MPB peut s'interpréter comme la résultante d'un métabolisme accéléré du produit (<sup>9</sup>) au niveau hépatique ou comme le réajustement de l'organisme aux conditions du milieu. Cette hypothèse des mécanismes comportementaux correcteurs est avancée par Dews (<sup>1</sup>). Une nouvelle expérience menée sur le chat permet d'écartier le rôle causal joué par le comportement dans le développement de la tolérance au MPB (<sup>12</sup>). Un chat est conditionné selon un programme FI 2. Après un nombre de sessions expérimentales suffisant pour obtenir une ligne stable de comportement, une dose de 200 mg de MPB est administrée, *per os*, 45 min avant la session. Cette dose provoque une augmentation du débit et une rupture de la discrimination temporelle. La même dose est administrée quotidiennement durant 15 jours, mais l'animal ne passe pas en cage expérimentale. Le 16<sup>e</sup> jour, à nouveau 200 mg sont administrés dans les mêmes conditions avant le test expérimental; le chat a repris son pattern de comportement caractéristique et la discrimination temporelle est normale.

Une étude semblable de l'action de l'hydroxyzine (HXZ) en chronique a été menée sur le rat en conditionnement opérant à renforcement positif. On observe, avec 40 à 50 mg/kg d'HXZ, une réduction du débit des réponses. Le traitement chronique durant 20 jours, sans passage en cage expérimentale, souligne le développement d'une tolérance (<sup>18</sup>).

##### 5. *Symptômes de sevrage.*

Si nous administrons à des chats en conditionnement des doses de 250 mg de MPB durant 3 jours, un syndrome de sevrage apparaît 24 heures après l'arrêt de l'administration, syndrome qui se marque par des modifications du comportement spontané : agitation, irritabilité, diarrhée, tachycardie, vomissements et, au niveau du comportement conditionné, par une suppression des réponses. Ce syndrome n'est pas levé par la méthénésine, produit également myorelaxant, possédant une action uniquement médullaire, mais est levé par une dose unique de 200 mg de CDZ, durant plusieurs jours. Cette étude montre qu'un traitement prolongé n'est pas nécessaire pour obtenir des réactions de sevrage et qu'un produit de structure chimique différente, le CDZ, peut lever le syndrome de privation au MPB (<sup>19</sup>).

6. *Le comportement comme facteur causal du développement de la tolérance.*

Le méprobamate (MPB) et le diazepam (DZP) ont été comparés chez le rat (<sup>16, 17</sup>). Seize sujets sont répartis en 4 groupes soumis à un programme de renforcement différent : deux avec régulation temporelle, un avec une réaction émotionnelle conditionnée, le quatrième un conditionnement d'évitement sans stimulus avertisseur (<sup>15</sup>). Après l'étude de la relation dose-activité, un traitement chronique est instauré durant 20 jours. Le syndrome neurologique d'hypotonie-incoordination-ataxie provoqué par ces 2 myorelaxants disparaît dès le 4<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> jour de traitement. Nous remarquons une diminution des effets du DZP sur le conditionnement d'évitement tandis que les effets s'accentuent dans les comportements à renforcement positif avec régulation temporelle; nous notons une tolérance au MPB dans les comportements à renforcement positif tandis que dans le comportement d'évitement le nombre de réponses se réduit au cours du traitement; enfin une tolérance croisée se manifeste entre le DZP et le MPB au point de vue neurologique mais pas au point de vue du comportement conditionné.

La tolérance se manifeste donc dans certains types de comportement et non dans d'autres : l'hypothèse d'un métabolisme accéléré ou d'une modification des récepteurs centraux comme facteur causal de la tolérance peut être dans ce cas écartée. L'interaction de l'organisme et de son milieu au cours des séances expérimentales joue un rôle décisif dans cette étude. Ces résultats soulignent d'une part, l'hétérogénéité du phénomène de la tolérance médicamenteuse au niveau des comportements, d'autre part, la nécessité d'entreprendre des recherches sur des comportements variés afin de dégager le rôle des comportements comme facteur causal du développement de la tolérance.

LES MODIFICATIONS DU COMPORTEMENT  
ET LEUR INTERPRETATION PHARMACOLOGIQUE

On ne peut pas imaginer que l'action des drogues psychotropes puisse être réglée par d'autres lois pharmacologiques ou biochimiques que n'importe quelle autre substance active intervenant en un point quelconque de l'organisme. Une observation fondamentale est qu'au cours d'une administration chronique, l'intensité de l'effet peut s'accroître, rester stationnaire ou diminuer. L'interprétation de ces variations n'a pas encore reçu de solution qui soit parfaitement satisfaisante et aucune conclusion, basée sur des éléments parfaitement objectifs, ne nous a permis d'échapper au domaine de l'hypothèse. Rien ne nous

empêche cependant de discuter la question au point de vue tout à fait général.

Une drogue introduite dans l'organisme va se distribuer successivement dans le compartiment sanguin, le compartiment extracellulaire et souvent dans le compartiment intracellulaire et son taux plasmatique reflète l'étendue de cette aire de distribution. Il ne faut cependant pas oublier que les protéines plasmatiques portent des radicaux réactionnels qui peuvent accrocher la plupart des drogues qui passent à leur portée; dès lors, provisoirement, elles vont échapper à l'excrétion, aux biotransformations, à la distribution dans les autres compartiments et à la fixation sur des récepteurs pharmacologiquement actifs. Seule, la fraction laissée libre, en équilibre avec la précédente, intervient pour conditionner les effets comportementaux. La solidité de cette fixation aux protéines est variable d'un composé à l'autre, mais dans certains cas, la liaison permet d'expliquer un accroissement d'action d'une drogue au cours de l'administration chronique. On sait, en effet, que l'introduction de doses successives dans l'organisme n'est pas suivie d'un accroissement proportionnel de la liaison aux protéines : la fraction libre ne cesse d'augmenter relativement avec l'accumulation des doses comme l'intensité de l'effet pharmacologique. Il s'agit en fait de l'application de la loi d'Arndt-Schultze que connaissent bien les biochimistes. Une drogue peut agir avec de plus en plus d'intensité parce que plus l'organisme en est saturé, moins grand en est le pourcentage qui est dilapidé sur des récepteurs inactifs.

Par contre, la diminution progressive de l'effet d'une drogue au cours d'une administration prolongée est justifiable de plusieurs explications selon les modalités d'apparition de ce qu'on appelle la tolérance. Dans certains cas, le mécanisme en est bien connu : il s'agit d'un accroissement d'activité des processus de biotransformation. La plupart des drogues subissent des modifications chimiques tendant à les rendre hydrosolubles, à freiner leur traversée de membranes lipidiques et à accélérer leur excrétion : ce sont les systèmes enzymatiques des microsomes qui exercent cette tâche et qui s'y montrent très peu spécifiques, car ils sont capables de s'attaquer à beaucoup de composés de structure chimique diverse et même à des drogues nouvelles que l'on administre pour la première fois. On sait depuis peu que ces systèmes enzymatiques se développent au cours des quelques premières semaines de la vie et que leur activité peut s'accroître énormément et de façon passagère sous l'influence de substances inductrices. Les exemples les plus marquants qui nous sont proposés sont le phénobarbital, la tolbutamide et la nicéthamide. Il est d'ailleurs étonnant de constater que le phénobarbital,

barbiturate qui se métabolise dans une faible mesure, soit un puissant inducteur des biotransformations et déclenche une synthèse d'enzyme que peut freiner l'éthionine, antimétabolite qui entrave la formation des protéines. Mais si une drogue devient l'objet d'une tolérance par mise en train de ce mécanisme, tous ses effets s'estompent parallèlement; ce n'est pas toujours le cas et l'on voit souvent certaines actions pharmacologiques d'une substance persister alors que d'autres diminuent ou disparaissent. Peut-on invoquer une biotransformation qui modifierait qualitativement ou quantitativement certains effets en laissant d'autres intacts ? C'est possible, car les métabolites de certaines drogues sont aussi efficaces que la drogue elle-même sur certains systèmes biologiques; ils deviennent quelquefois plus efficaces quand joue le phénomène d'activation biologique. Il n'y a rien de surprenant à ce qu'une biotransformation laisse persister ou accroisse certains effets, et en réduise d'autres car la configuration stéréochimique des récepteurs jouant dans les diverses actions pharmacologiques n'est certes pas la même. On retrouve dans les résultats résumés ci-dessus des exemples possibles ou probables de tels phénomènes quand on voit un effet comportemental s'effacer et un autre persister. Une telle explication ne s'applique cependant pas à tous les cas et la naissance d'une tolérance avec syndrome d'abstinence exige d'autres considérations. Des auteurs ont proposé que des drogues agissant longtemps sur certains récepteurs finissent par les déformer de telle façon que la privation laisse démunis ces récepteurs devenus anormaux : ainsi, ils deviennent capables de déclencher les troubles que l'on groupe sous la dénomination de syndrome d'abstinence.

Dans le cas particulier du comportement, on pourrait se demander si la tolérance ne peut devenir le résultat d'une adaptation comportementale. Dans cette hypothèse, un animal habitué à réaliser une performance donnée à l'état normal et troublé par l'administration d'une drogue reviendrait à son niveau de performance initial en corrigeant progressivement son comportement. Richelle (<sup>12</sup>) a démontré, dans le cas du méprobamate et d'un schéma de travail comportant une composante temporelle à intervalle fixe, que la tolérance peut s'établir en dehors de tout exercice de la part de l'animal. Il n'y a donc ici aucune tolérance comportementale : si l'effet d'une drogue cesse de se manifester, nous devons donc en chercher l'explication au niveau moléculaire. L'étude du comportement en tant que facteur causal s'exprime sous sa forme la plus simple par la constatation d'une diminution de l'activité spontanée de l'animal alors qu'il se manifeste un accroissement marqué de l'activité conditionnée. A première vue, il est difficile de trouver une

explication à une telle association de phénomènes apparemment contradictoires. En pharmacodynamie cependant, nous connaissons des observations semblables : faire un rapprochement pourrait peut-être donner matière à réflexion. Nous savons, par exemple, que le fait de stimuler un organe ou un ensemble d'organes intervenant dans une fonction, facilite la fixation des drogues au niveau de certains récepteurs appartenant à ces organes. Avec Philippot nous avons souvent remarqué que des composés comme l'iодure de décaméthonium sont très actifs sur la transmission neuromusculaire lors de la stimulation du nerf moteur et que quelques  $\mu\text{g}/\text{kg}$  du dérivé de l'ammonium quaternaire suffisent à inhiber la transmission. Par contre, si l'animal doit être paralysé pour des raisons expérimentales, sans stimulation nerveuse, des doses 100 à 1.000 fois plus grandes deviennent nécessaires pour obtenir le relâchement musculaire. Il semblerait que le fait de faire fonctionner un organe concentre sur les récepteurs qu'il renferme les substances susceptibles de s'y fixer. Cet exemple pourrait être considéré comme étant mal choisi parce qu'il s'agit d'un blocage d'une transmission par excès de dépolarisation sous l'influence de l'iодure de décaméthonium, et que la stimulation du nerf provoque la libération d'acetylcholine, substance dépolarisante qui s'ajoute à la précédente. Une telle objection n'apparaîtra pas si nous signalons que les inhibiteurs ou les stimulants du système membrane nictitante-voies orthosympathiques exercent une action beaucoup plus nette si la chaîne ganglionnaire est stimulée à une fréquence de 50 à 100 stimuli par min et reçoit un courant d'intensité minimale efficace.

#### RESUME

La méthode du conditionnement operant s'est révélée des plus appropriées pour l'étude expérimentale des effets comportementaux des substances psychotropes. Ses avantages et ses possibilités dans l'analyse psychopharmacologique sont discutés. Des résultats d'expérience sont présentés, qui portent sur le rôle du comportement dans l'interprétation de l'action d'un agent pharmacologique et les aspects comportementaux des traitements prolongés. L'analyse comportementale soulève des problèmes nouveaux en pharmacologie. Quelques-uns d'entre eux sont examinés à la lumière des conceptions habituelles concernant l'action des substances médicamenteuses.

#### SAMENVATTING

De methode der actieve conditionering bleek zeer geschikt voor de experimentele studie van gedragingseffecten der psychotrope stoffen. De voordelen en mogelijkheden ervan bij de psychofarmacologische analyse worden besproken.

Resultaten worden voorgesteld die betrekking hebben op de rol der gedraging bij de interpretatie van de werking van een pharmacon, en op de gedragsaspecten van langdurige behandelingen.

De gedragsanalyse brengt nieuwe problemen bij in de pharmacologie. Enkele ervan worden onderzocht in het licht van de gangbare opvatting betreffende de werking van geneesmiddelen.

### SUMMARY

The method of operant conditioning recommends itself as particularly adequate in the study of behavioural action of psychotropic drugs. Its advantages and possibilities in psychopharmacological analysis are discussed. As illustration, experimental results are presented, concerning two central problems : 1) behaviour as an independent variable in the study of drug action and 2) the behavioural aspects of long term pharmacological treatments. The behavioural analysis raises new problems to pharmacologists, some of which are discussed with reference to concepts and data in pharmacology.

### BIBLIOGRAPHIE

1. COOK, L. & KELLEHER, R. — The interaction of drugs and behaviour. *Neuro-psychopharmacology*, vol. 2; Elsevier Amsterdam, Rothlin, E. (Ed.), 1961.
2. DALLEMAGNE, M.J. — *Pharmacodynamie biochimique*, 2e édit., Sciences et Lettres, Liège, 1961.
3. DJAHANGUIRI, B., RICHELLE, M. & FONTAINE, O. — Behavioural effects of a long term treatment with small doses of morphine in cats. *Psychopharmacologia*, **9**, 363, 1966.
4. DEWS, P.B. — Psychopharmacology, p. 423. *Experimental Foundation of Clinical Psychology*, Basic Book, New York, Bachrach, A. (Ed.), 1962.
5. ESTES, N.K. & SKINNER, B.F. — Some quantitative properties of anxiety. *J. exp. Psychol.*, **29**, 390, 1941.
6. FONTAINE, O. — Hydroxyzine et conditionnement temporel chez le chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **153**, 130, 1965.
7. FONTAINE, O. & RICHELLE, M. — Effets comportementaux de la trémorine chez le rat. *Psychopharmacologia*, (soumis pour publication).
8. GROLLMAN, A. — *Pharmacology and Therapeutics*, Lea and Febiger, Philadelphie, 1960.
9. PHILIPS, B.M., MYIA, T.S. & YIM, G.K.F. — Studies of the mechanisms of meprobamate tolerance in the rat. *J. Pharmacol.*, **135**, 223, 1962.
10. RICHELLE, M. — Action du chlordiazépoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **140**, 434, 1962.
11. RICHELLE, M. — Psychologie expérimentale et psychopharmacologie. *Rev. Méd. Liège*, **18**, 173, 1963.
12. RICHELLE, M. — A note on behavioral tolerance to meprobamate. *J. exp. Anal. Behav.*, **8**, 45, 1965.
13. RICHELLE, M., XHENSEVAL, B., FONTAINE, O. & THONE, L. — Action of chlordiazépoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharm.*, **1**, 381, 1962.

14. RICHELLE, M. & DJAHANGIRI, B. — Effet d'un traitement prolongé au chlorodiazepoxide sur un comportement temporel chez le rat. *Psychopharmacologia*, 5, 106, 1963.
15. SIDMAN, M. — Avoidance conditioning with brief shock and no exteroceptive warning signal. *Science*, 118, 157, 1953.
16. XHENSEVAL, B. — Action comparée du méprobamate en du diazepam sur le comportement conditionné chez le rat. *J. Physiol. (Paris)*, 56, 465, 1964.
17. XHENSEVAL, B. — Action comparée d'un traitement prolongé au diazepam et au méprobamate chez le rat. *J. Physiol. (Paris)*, 56, 466, 1964.
18. XHENSEVAL, B. — Profil psychopharmacologique de l'hydroxyzine. (En préparation).
19. XHENSEVAL, B. & RICHELLE, M. — Behavioural effects of a long term treatment with meprobamate in cats. *Int. J. Neuropharm.*, 4, 1, 1965.