

1190
67-203

Il existe cependant une différence qui nous paraît essentielle: pour un antagonisme périphérique sensiblement égal, la scopolamine antagonise beaucoup plus nettement que l'atropine la diminution du nombre de réponses émises par le rat soumis à la Trémorine. Or, la différence la plus marquée entre les deux alcaloïdes porte sur leur effet central: la scopolamine provoque d'emblée une chute du tonus moteur et est sédative, tandis que l'atropine est stimulante. Nous posons ainsi l'hypothèse que la diminution du débit des réponses induite par la Trémorine est vraisemblablement un effet central et plus précisément un effet sur les centres réglant le tonus.

Summary

Administered to rats trained in an operant conditioning situation on a fixed interval schedule of reinforcement (FI) or on a schedule of differential reinforcement of low rates of responding (DRL), tremorine in doses of 0.5-5 mg/kg intraperitoneally depressed the rate of responding. The rats trained on the DRL-schedule were slightly more resistant to tremorine than the rats trained on the FI-schedule. In both types the effect increased with increasing doses. Administration of atropine (1 mg/kg i. p.) or scopolamine (0.8 mg/kg i. p.) increased the rate of responding. In contrast to scopolamine, atropine did not alter the distribution of responses in time. In a third experiment, the subjects received 5 mg/kg tremorine, plus 1 mg/kg atropine or 0.8 mg/kg scopolamine. The behavioural effects of tremorine, observed in the first experiment, were antagonized by both drugs, the temporal regulation showing a pattern similar to the pattern obtained under the antagonizing drug alone.

Références

- CHO, A. K., W. L. HASLETT, and D. J. JENDEN: The identification of an active metabolite of tremorine. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 5, 276-279 (1961).
 —, and D. J. JENDEN: The mechanism of tremorine antagonism by related compounds. *Int. J. Neuropharmacol.* 3, 27-36 (1964).
 EVERETT, G. M.: Tremorine. *Rev. canad. Biol.* 20, 278 (1961).
 FERSTER, C. B., and B. F. SKINNER: *Schedules of reinforcement*. New York: Appleton Century-Crofts 1957.
 FUNCKE, A. B. H., U. B. BLIJLSMA, and W. J. NAUTA: Tremorine induced rage and its antagonism by some antiparkinson drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.* 135, 447-453 (1962).
 GEORGE, R., W. L. HASLETT, and D. J. JENSEN: The production of tremor by cholinergic drugs: central sites of action. *Int. J. Neuropharmacol.* 5, 27-33 (1966).
 RICHELLE, M., B. XHENSEVAL, O. FONTAINE, and L. THONE: Action of chlor-diazepoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* 1, 381-392 (1962).

Professeur M. RICHELLE
 Laboratoire de Psychologie Expérimentale
 Université de Liège
 32, Bd. de la Constitution
 Liège, Belgique

Antagonismes des effets centraux et périphériques de la trémorine par deux parasympatholytiques: L'atropine et la scopolamine

O. FONTAINE et M. RICHELLE

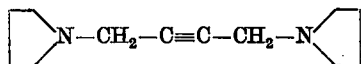
Institut de Thérapeutique expérimentale (Prof. M. J. DALLEMAGNE)
 et Laboratoire de Psychologie expérimentale (Prof. M. RICHELLE),
 Université de Liège, Belgique

Reçu le 31 Janvier, 1967

119

I. Introduction

La Trémorine (1,4-dipyrrolidine-2-butyne)



est une substance dont certains effets se rapprochent des symptômes de la maladie de Parkinson (EVERETT, 1961). Elle a des propriétés muscariniques (hypersalivation, hypersécrétion lacrymale). Son activité sur le système nerveux autonome est analogue à celle de l'acétylcholine. Elle est capable de passer la barrière hématoencéphalique et provoque des effets tels que rigidité et tremblement. Ces propriétés pharmacologiques sont dues à son métabolite, la 1-(2-oxypyrrolidino)-4 (pyrrolidino-2-butyne) ou oxotrémorine (CHO et al., 1961). Différentes expériences d'électrocoagulation et de sections cérébrales localisent les sites d'action de l'oxotrémorine à quatre endroits principaux: le cerveau antérieur basal, l'aire préoptique médiane, l'hypothalamus antéromédian et spécialement la jonction ponto-mésencéphalique (GEORGE et al., 1966).

Le but de ce travail est d'étudier l'effet de la Trémorine (ou plus exactement de son métabolite) sur deux programmes de conditionnement opérant impliquant une régulation temporelle (FERSTER et SKINNER 1957). Ensuite, nous avons tenté d'analyser à ce même niveau comportemental, l'antagonisme des effets constatés par l'atropine et la scopolamine (CHO et JENDEN, 1964; FUNCKE et al., 1962).

II. Matériel et Méthode

a) Appareils

La cage expérimentale est une cage de SKINNER, munie d'un levier réponse et d'une valve électromagnétique délivrant une quantité contrôlable de lait condensé sucré en guise de renforcement. La cage elle-même

est placée dans un compartiment relativement insonore; un ventilateur assure l'aération et crée un bruit masquant.

L'expérience est contrôlée automatiquement par un jeu de relais et de minuterics, situés en dehors de la salle d'expérience. Les résultats sont enregistrés sur des enregistreurs cumulatifs (Gerbrands) et sur une série de compteurs d'impulsions.

b) Sujets

Douze rats albinos femelles (race Wistar) ont été utilisés. Leur poids initial va de 175 à 250 gr. Ils vivent en cage individuelle dans l'animalerie et passent 1 heure par jour, 5 jours par semaine dans la cage expérimentale. La nourriture obtenue comme renforcement pendant l'expérience est éventuellement complétée en cage de séjour de façon à maintenir le poids à peu près constant.

Quatre rats numérotés R1, R2, 131 et 132 ont été utilisés dans l'expérience I; deux rats numérotés 129 et 130 dans l'expérience II. L'expérience III reprend ces deux séries d'animaux et y ajoute les rats 079, 080, 082 d'une part, 083, 084 et 085 d'autre part.

c) Programmes de renforcement

Deux types de programmes à renforcement positif ont été utilisés.

1. *Programme à intervalle fixe.* (FI: fixed interval): dans ce programme le renforcement suit la première réponse émise après que se soit écoulé un intervalle de 2 min, calculé à partir du renforcement précédent. Les réponses émises dans l'intervalle ne sont pas sanctionnées. La distribution des réponses dans l'intervalle de 2 min s'obtient par l'intermédiaire d'un sélecteur rotatif relié à 8 compteurs d'impulsions. Chacun de ceux-ci enregistre, pendant toute la séance expérimentale, les réponses émises dans l'une des huit tranches successives de 15 sec composant l'intervalle.

2. *Programme de renforcement de débits de réponses lents* (DRL: differential reinforcement of low rates): une réponse n'est renforcée que si elle est émise après la fin d'un délai donné, calculé à partir de la réponse précédente. Le délai utilisé ici est de 1 min. Les réponses séparées par un délai inférieur ne seront jamais renforcées. La régulation temporelle est la condition du renforcement.

d) Programme expérimental

Expérience I

Après un apprentissage quotidien de 1 heure pendant 20 à 25 jours, le comportement des rats est stabilisé. Il se caractérise, en ce qui concerne le FI, par une pause plus ou moins longue après chaque renforcement, preuve d'une régulation temporelle spontanée. Les animaux recommencent à répondre lorsque la fin de l'intervalle approche, le nombre de

réponses et leur distribution dans cet intervalle étant, chez un même animal, sensiblement constants d'une séance à l'autre (Fig. 2, courbe A). Pour le DRL, la ligne de base est définie par un „pattern“ comportemental régulier, ainsi que le montrent la courbe A de la Fig. 4 et les courbes A 1 et B 1 de la Fig. 6, sans que cela représente nécessairement la performance optimale que l'animal serait capable de réaliser si on l'entraînait plus longtemps.

Pour les deux programmes, les tests pharmacologiques commencent lorsque l'animal a fourni 10 séances consécutives stables. Aucun produit n'est jamais injecté avant que le comportement de l'animal ne soit revenu à sa ligne de base. La Trémorine a été injectée en solution dans du sérum physiologique stérile par voie intrapéritonéale 30 min avant la séance expérimentale. Les doses choisies sont 0,5, 1,5, 2,5, 3,5 et 5 mg/kg. Les différentes doses ont été données dans un ordre quelconque.

Expérience II

Les conditions, quant à l'apprentissage, à l'établissement de la ligne de base et l'administration des drogues, sont les mêmes que pour l'expérience I. L'atropine à la dose de 1 mg/kg et la scopolamine à la dose de 0,8 mg/kg sont testées chacune sur les deux types de programme FI et DRL.

Expérience III

Elle vise à étudier l'antagonisme de l'atropine et de la scopolamine sur les effets de la Trémorine. Dans chacun des deux programmes, une série d'animaux a reçu 5 mg/kg de Trémorine plus 1 mg/kg d'atropine, une autre 5 mg/kg de Trémorine plus 0,8 mg/kg de scopolamine.

Les doses de 0,8 mg/kg de scopolamine et de 1 mg/kg d'atropine ont été choisies dans une exploration préalable en fonction de leur optimum d'effet antagoniste sur la comportement général et conditionné, ainsi que sur les effets périphériques.

III. Résultats

Expérience I

L'analyse des histogrammes de la Fig. 1 montre que, au cours de la séance expérimentale suivant de 30 min l'injection de Trémorine, le nombre de réponses diminue. L'effet est d'autant plus accusé que la dose est élevée.

Cette diminution présente des variations individuelles mais elle s'observe chez les 4 rats même pour la dose la plus faible. Vingt quatre heures après l'injection, l'action de la drogue continue à se manifester mais de manière anarchique, sans relation dose-effet cohérente. Le nombre de séances quotidiennes nécessaire pour que se rétablisse un comportement normal augmente avec la dose administrée.

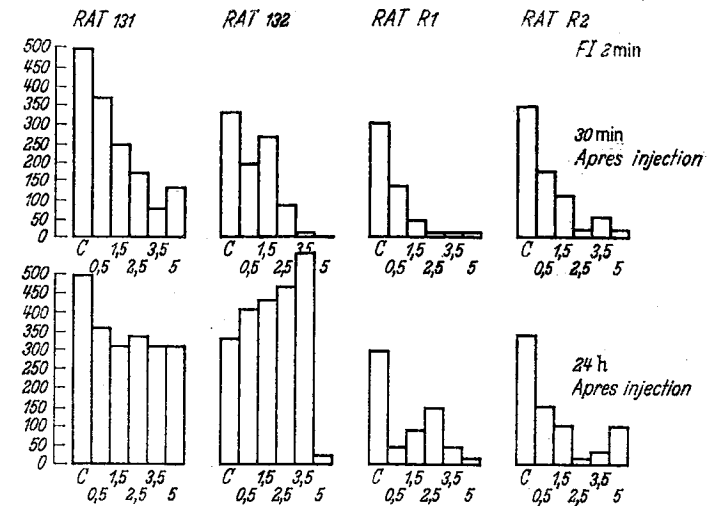


Fig. 1. Histogrammes de fréquence en FI 2 min, 30 min et 24 heures après l'injection de la Trémorine. En ordonnée, le nombre de réponses émises en 1 heure; en abscisse, les différentes doses de Trémorine en mg/kg; C: ligne de base établie sur la moyenne des réponses émises dans les 10 séances qui précèdent les tests pharmacologiques

La régulation temporelle (Fig. 2) est parfaitement conservée aux doses de 0,5 mg/kg et 1,5 mg/kg. On peut même dire qu'elle s'est améliorée puisque le nombre de réponses diminue alors que le nombre de renforcements demeure inchangé.

Aux doses plus élevées, les courbes s'altèrent assez rapidement jusqu'à l'extinction complète du comportement conditionné à la dose la plus forte. Il faut cependant remarquer à la courbe D et E, qu'il subsiste certaines séquences où la régulation réapparaît non altérée.

Les effets de la Trémorine sur le DRL sont analysés dans les figures 3 et 4.

Comme dans le programme FI, le nombre de réponses émises diminue en fonction des doses mais le comportement acquis „résiste“ à des doses plus élevées.

Pas plus que dans le programme FI, nous ne trouvons ici, 24 heures après l'injection, de relation entre le débit de réponses et la dose administrée (voir Histogrammes A 2 et B 2, Fig. 3). Pourtant, le retour à la ligne de base est plus rapide, puisqu'aux doses les plus fortes il s'effectue en 24 à 48 heures alors qu'en FI il faut 48 à 72 heures.

Les courbes du rat 130, prises à titre exemplatif (Fig. 4), montrent une conservation incontestable de la régulation temporelle jusqu'à la dose de 3,5 mg/kg. Même à la dose de 5 mg/kg de larges segments de la courbe demeurent normaux.

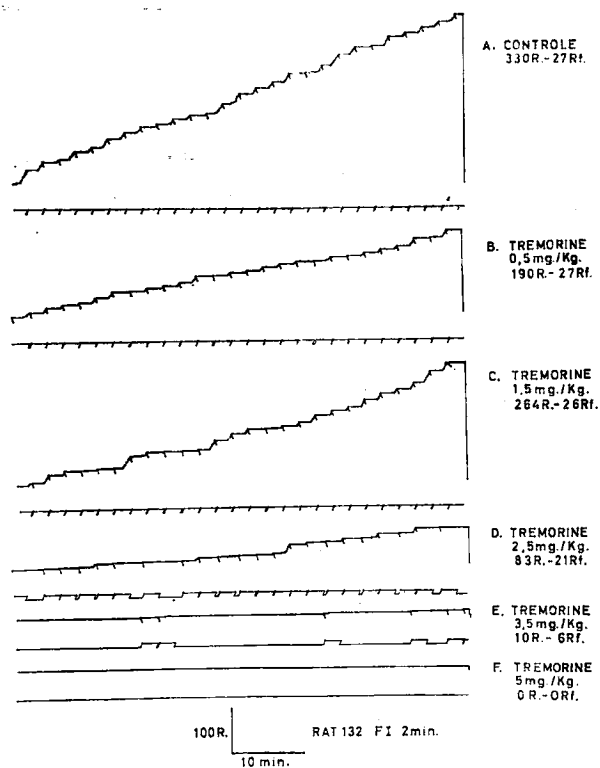


Fig. 2. Courbes cumulatives du rat 132 en FI 2 min. Les réponses sont cumulées en ordonnée, le papier se déroulant de gauche à droite. Les petits traits obliques indiquent les renforcements. La plume traçant la ligne horizontale sous chaque graphique subit une déflexion vers le bas lorsque les 2 min de l'intervalle sont écoulées et remonte dès que la réponse renforcée est émise. R: réponse; R_r: renforcement

La diminution du nombre de réponses est due à des pauses qui s'allongent au fur et à mesure que les doses augmentent. Entre ces pauses, la régulation est améliorée par un ralentissement du débit des réponses.

Expérience II

Les Figs. 5 et 6 (rats 132 et 082, FI; rats 130 et 083, DRL), illustrent les résultats de l'expérience II.

Chez le rat traité par l'atropine, le nombre total de réponses est augmenté dans des proportions importantes. Mais cette augmentation est due à une accélération du débit dans les dernières tranches de l'intervalle, la pause habituelle subsistant au cours des premières tranches.

Par contre, si la scopolamine augmente également le nombre de réponses émises (augmentation d'ailleurs nettement moindre que sous

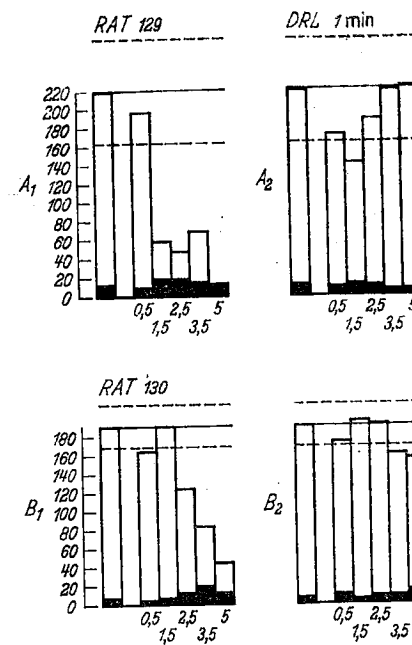


Fig. 3. Histogrammes de fréquence indiquant à la fois les débits des réponses (blanc) et des renforcements (noir) dans un programme DRL 1 min. La première colonne, prolongée par un trait plein horizontal permettant une comparaison plus aisée, indique le niveau du débit des réponses établi sur une moyenne de 10 séances consécutives. Les deux traits interrompus se situent au-dessus et au-dessous du trait plein correspondant à 1σ au-dessus et au-dessous de cette moyenne. A1 et B1: résultats 30 min après l'injection aux différentes doses; A2 et B2: résultats 24 heures après

atropine), l'aspect plus linéaire de la courbe démontre une perturbation marquée de la régulation temporelle, l'animal ne respectant plus la pause.

Les résultats obtenus en DRL 1 min (rats 130 et 083) vont dans le même sens: augmentation du débit des réponses obtenue avec les deux produits, la régulation temporelle demeurant intacte sous atropine, étant perturbée sous scopolamine. Notons encore que l'augmentation du débit des réponses est nettement moins accusé qu'en FI.

Expérience III

La Fig. 7 résume par un exemple emprunté à chacun des deux programmes (FI, rat 080; DRL, rat 130), l'antagonisme obtenu par l'adjonction à la Trémorine d'atropine ou de scopolamine.

On se souviendra qu'une injection de 5 mg/kg de Trémorine entraîne une suppression complète ou presque complète des réponses conditionnées (voir expérience I, ci-dessus). L'atropine, à la dose de 1 mg/kg, lève en grande partie cette inhibition et rétablit la régulation temporelle (com-

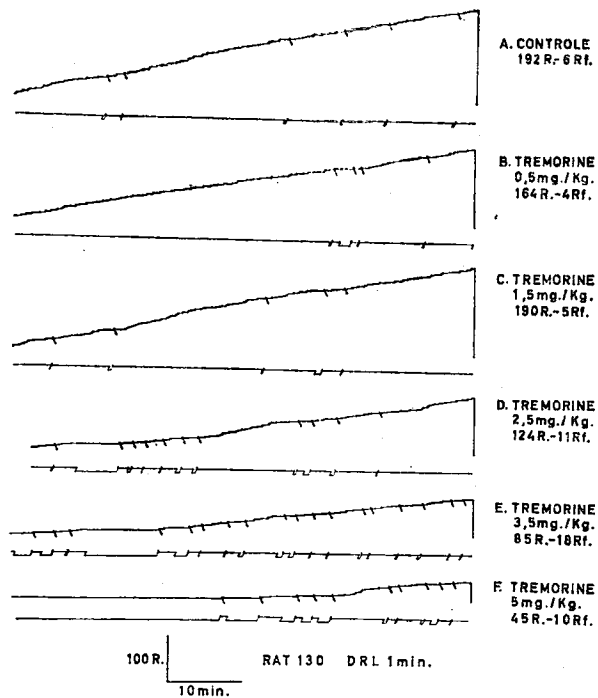


Fig. 4. Courbes cumulatives du rat 130 en DRL 1 min. A: courbe contrôle; B à F: courbes obtenues aux différentes doses de Trémorine

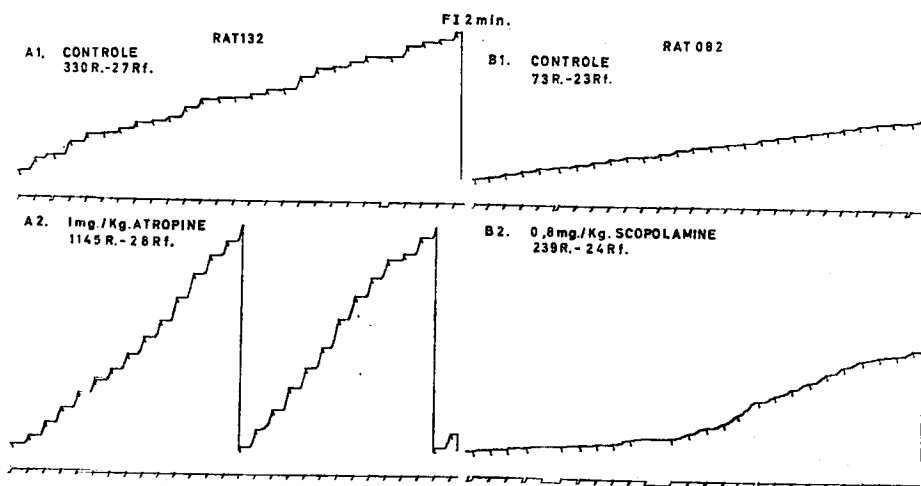


Fig. 5. Courbes cumulatives obtenues en FI 2 min chez deux rats. A1 et B1: contrôle. A2: après injection de 1 mg/kg d'atropine chez le rat 132. B2: après injection de 0,8 mg/kg de scopolamine chez le rat 082

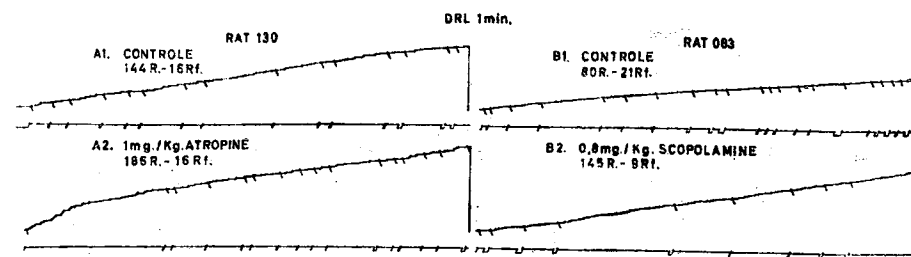


Fig. 6. Courbes cumulatives DRL 1 min des rats 130 et 083. A1 et B1: contrôle. A2: après injection de 1 mg/kg d'atropine. B2: après injection de 0,8 mg/kg de scopolamine

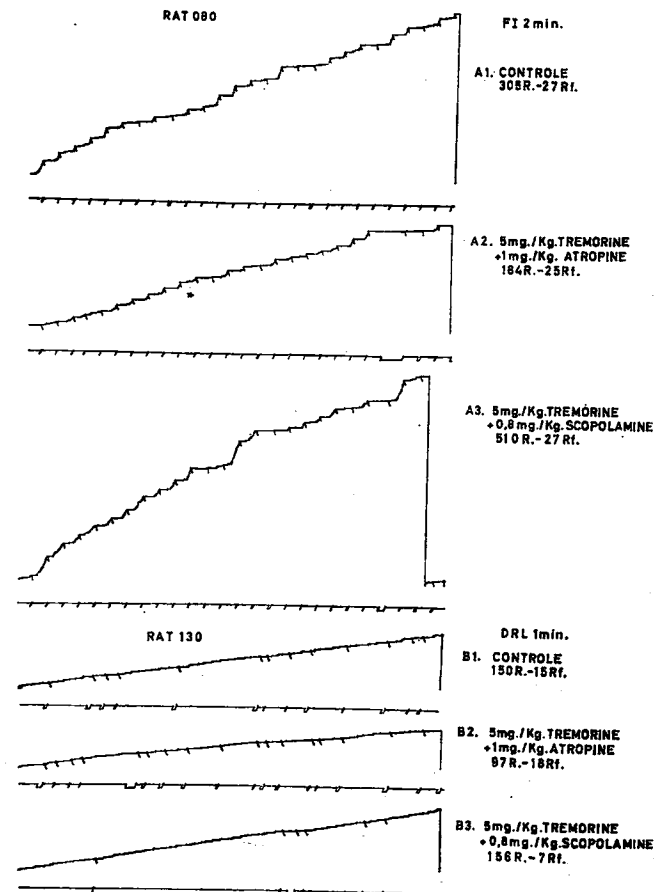


Fig. 7. Courbes cumulatives d'un rat en FI 2 min (080) et d'un rat en DRL 1 min (130). A1 et B1: contrôle. A2 et B2: 5 mg/kg de Trémorine + 1 mg/kg d'atropine. A3 et B3: 5 mg/kg de Trémorine + 0,8 mg/kg de scopolamine

parer les courbes A2 et B2 de la Fig. 7 aux courbes contrôles A1 et B1 obtenues sans médicament).

Les courbes A3 et B3 montrent que la scopolamine, à la dose de 0,8 mg/kg est un antagoniste plus efficace encore de l'effet de la Trémorine sur la diminution du nombre des réponses: ce nombre dépasse celui de la courbe contrôle, mais en plus se marque ici l'effet spécifique de la scopolamine sur la régulation temporelle (voir expérience II, Fig. 5 et 6).

Dans une exploration préalable des doses, nous avons constaté que cet antagonisme est fonction de la dose injectée en ce qui concerne le relèvement du débit des réponses.

Les effets sur la régulation temporelle de chacun des deux antagonistes se marquent dans le même sens qu'ils soient injectés seuls ou avec Trémorine: l'atropine n'altère guère la régulation temporelle, la scopolamine la détériore.

Pour terminer cette analyse des résultats, il nous reste à décrire l'effet de la Trémorine sur le comportement global spontané de l'animal.

Les effets parasympathiques et centraux de la Trémorine ne se sont manifestés „grossièrement“ chez tous les rats qu'à la dose de 5 mg/kg. L'hypersialorrhée, l'augmentation des sécrétions lacrymales se marquent déjà aux doses de 2,5 et 3,5 mg/kg. Quant à la rigidité, difficilement appréciable *de visu*, elle devenait très nette à 5 mg/kg. Le trémor à cette dose est inconstant, mais chez les rats qui ne le présentent pas, il suffit d'un stimulus inattendu (bruit, secousse) pour le déclencher.

Aucun de nos animaux ne présente de comportement agressif aux doses injectées.

Durant toute la durée des expériences, pas un seul décès n'a été enregistré.

Signalons enfin que dans nos essais préliminaires sur l'antagonisme de l'atropine et de la scopolamine, l'effet antitrémorine est encore efficace pour contrebalancer l'action de 15 mg/kg de Trémorine: à cette dose, 2 mg/kg d'atropine et 1,6 mg/kg de scopolamine suppriment rapidement tous les effets de la drogue et empêchent la mort immédiate ou éloignée, même si l'injection de l'antagoniste est réalisée 1/2 heure après l'induction de la crise trémorinique.

IV. Discussion

Expérience I

L'analyse des effets de la Trémorine en fonction des doses sur les deux programmes utilisés met en lumière une diminution du nombre des réponses émises cependant que la régulation temporelle acquise se détériore progressivement après une phase d'amélioration aux doses de 0,5 à 1,5 mg/kg en FI et 0,5 à 2,5 mg/kg en DRL. Nous pensons que ces effets s'expliquent aisément par une action de la Trémorine sur l'„émission“ de la réponse.

Aux faibles doses, la diminution diffuse du nombre des réponses émises détermine une amélioration de la régulation temporelle définie par le rapport: réponses/renforcements (nombre de réponses par renforcement). Aux doses plus fortes, l'émission des réponses se ralentit très fort, s'interrompt parfois pendant plusieurs minutes; ceci correspond à une dégradation du rapport $\frac{R}{R_r}$ si on le compare au contrôle. Toutefois, la persistance dans les courbes perturbées de segments pratiquement inaltérés nous permet de penser que la „notion de temps“ qui est à la base de la régulation n'est pas affectée.

A quoi faut-il attribuer cette atteinte à l'émission des réponses provoquée par la Trémorine? Nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'une inhibition de type pavlovien due au stress provoqué par le bouleversement des afférences neurovégétatives. Cette inhibition ne dépendrait pas si étroitement de la dose injectée. S'agit-il d'un effet central ou périphérique sur le système neuromusculaire? Rien dans notre expérience ne permet ni de l'affirmer, ni de l'infirmier.

Nous avons relevé dans l'analyse de nos résultats, le fait qu'après injection de Trémorine, le retour à la ligne de base se fait en 48 à 72 heures pour les rats en FI, en 24 à 48 heures pour les rats en DRL. On retrouve ici un phénomène déjà décrit dans d'autres travaux, à savoir que la durée d'action d'une drogue est fonction entre autres variables du comportement sur lequel on l'étudie (RICHELLE et al., 1962). En FI, la régulation temporelle n'est pas la condition du renforcement tandis qu'elle détermine le nombre des R_r en DRL. Ainsi, dans son adaptation au milieu, l'animal „résiste“ mieux en DRL qu'en FI aux effets d'une drogue. Ce phénomène est d'ailleurs retrouvé dans d'autres parties de ce travail.

Expérience II

En FI, l'atropine augmente considérablement le nombre des réponses tout en respectant relativement la régulation temporelle. En DRL, l'effet observé est qualitativement semblable, mais l'augmentation du débit des réponses est nettement moindre. Quant à la scopolamine, elle altère considérablement la régulation temporelle, tout en augmentant le débit de réponses de manière moins importante que ne le fait l'atropine. Nous remarquons encore ici le rôle joué par le programme envisagé sur l'effet quantitatif d'une même dose de produit: en DRL, l'effet est moins marqué qu'en FI.

Expérience III

L'analyse des courbes de cette expérience met en évidence un antagonisme net de l'atropine et de la scopolamine sur les effets de la Trémorine. Les courbes obtenues reproduisent pratiquement les „patterns“ de comportement décrits pour le rat soumis à l'atropine et à la scopolamine seule.