

73
32
75-014

Action du sulpiride sur le comportement opérant chez l'animal

O. FONTAINE, A. HAUGLUSTAINE, PH. LIBON, M. RICHELLE

Laboratoire de Psychologie Expérimentale (Professeur M. RICHELLE), Université de Liège
Boulevard de la Constitution 32, 4000 - Liège, Belgique

RÉSUMÉ. — Le Sulpiride, psychotrope à action neuroleptique, a été étudié chez le Rat et chez le Chat à partir de techniques de conditionnement opérant à renforcement positif (FR, DRL, VI-CER, Mult FR-Ext.).

Dans ces conditions expérimentales, le sulpiride apparaît comme une substance originale : son « profil » psychopharmacologique ne peut être comparé à celui d'aucun autre psychotrope classique.

Aux doses cliniques (1 à 10-20 mg/kg) les auteurs ont mis en évidence un meilleur ajustement aux contingences des programmes qui ne peut s'interpréter comme un simple sous-produit d'une modification dans le débit des réponses.

SUMMARY. — Sulpiride, a new psychotropic drug with neuroleptic activity, was administered to rats and cats trained in operant conditioning programs using positive reinforcement (FI, DRL, VI-CER, Mult FR-Ext.).

Under these conditions, sulpiride appear to be an original drug in that way that the psychopharmacological « profil » cannot be compared with that of psychotropic drugs of widely explored classes.

At clinical doses (1 to 10-20 mg/kg) the authors found a better adjustment to discriminative stimuli that is not a secondary effect of modification in the rate of responding.

Le sulpiride (1) ou N-(éthyl-1 pyrrolidinyl-2) méthyl méthoxy-2 sulfamoyl-5 benzamide est, comme le métoclopramide, un dérivé du procaïnamide, un benzamide substitué.

L'étude pharmacologique classique de ses propriétés a démontré l'action du produit sur le vomissement à l'apomorphine et au sulfate de cuivre. A des doses moyennes, il n'exerce pas de potentialisation du sommeil barbiturique, n'a pas d'effet myorelaxant ni anticonvulsivant (S. TAKAORI et al., 1968). Le sulpiride ne possède pas d'action anti-adrénergique ni anti-cholinergique

Manuscrit reçu le 20 janvier 1975 ; accepté le 13 mars 1975.

Demandes de tirés à part : Docteur O. FONTAINE.

(1) Le produit a été synthétisé par les Laboratoires DELAGRANGE, Paris et commercialisé sous le nom de Dogmatil ®.

nette. Il a tendance, aux doses usuelles, à activer les fonctions cérébrales (T. KOBAYASHI et al., 1968). Toutefois, chez la Souris, il n'exerce pas d'influence sur l'activité motrice ou sur la vigilance (Cl. LAVILLE et J. MARGARIT, 1968).

À côté de ces recherches fondamentales, de nombreuses recherches cliniques ont étudié les propriétés anti-ulcéreuses (A. CORNET et M. GRIVAUX, 1969), neuroleptiques (P. BORENSTEIN et al., 1969), thymo-analeptiques de la substance (J. COLLARD, 1969).

La présente étude rapporte les résultats obtenus avec cette substance dans différents programmes de conditionnement operant utilisant le renforcement positif chez deux espèces : le Chat et le Rat.

METHODE

1. Dispositif expérimental et programmes de renforcement.

Les techniques de conditionnement operant se fondent sur le principe du contrôle d'une *réponse motrice* par ses conséquences ou *renforcement*. La réponse choisie consiste dans l'appui sur un levier. Le renforcement est l'octroi d'une petite quantité de nourriture.

L'équipement expérimental est constitué par des cages de Skinner adaptées à l'espèce (Rat ou Chat), comportant une pédale (réponse), une cupule permettant l'octroi de la nourriture par l'intermédiaire d'un distributeur automatique. Toutes les opérations expérimentales sont contrôlées par un programmeur automatique à base de circuits électromagnétiques. Les événements expérimentaux sont enregistrés graphiquement à l'aide d'enregistreurs cumulatifs (type Gerbrands) et comptabilisés par des compteurs d'impulsions.

Quatre programmes expérimentaux ont été utilisés chez le Rat et deux chez le Chat.

Programme multiple FR 26 — Extinction (chats et rats).

Ce programme comporte deux phases en alternance. La première composante est un programme à proportion constante (fixed ratio ou FR) : le renforcement n'est délivré que lorsque l'animal a fourni un nombre déterminé de réponses, fixé ici à 26. La seconde composante est une composante d'extinction, au cours de laquelle les réponses de l'animal ne sont plus renforcées. Chaque composante est associée à un stimulus discriminatif particulier : la composante FR 26 est signalée à l'animal par un son associé à une lampe de faible intensité ; la seconde composante d'extinction est annoncée par la seule présence d'une lampe d'intensité plus élevée, le son étant absent. Les deux composantes alternent au cours de la séance expérimentale, chaque composante FR durant 25 min., chaque composante d'extinction durant 6 min.

Programme à intervalle fixe (fixed interval ou FI 2 min.) (chats et rats).

L'animal est renforcé pour la première réponse qu'il émet après qu'un délai de deux minutes se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Ce programme engendre classiquement un comportement caractérisé par une pause après chaque renforcement, suivi de l'émission de réponses à un rythme accéléré, lorsque la fin de l'intervalle approche.

Programme de renforcement des débits de réponse lents (DRL 30 sec.) (rats).

Dans ce programme, une réponse de l'animal n'est renforcée que si un délai déterminé s'est écoulé depuis la réponse précédente. Le délai est fixé dans le cas présent à 30 sec. L'espacement des réponses de 30 sec. au moins est donc la condition du renforcement.

Programme de renforcement à intervalle variable avec superposition d'une réaction émotionnelle conditionnée (VI 2 min. — CER) (rats).

Les animaux sont d'abord entraînés dans un programme de renforcement à intervalle variable de 2 min. Les renforcements intermittents sont délivrés à la suite d'une réponse survenant après un délai moyen de 2 min. à partir de la réponse renforcée précédente. Le délai variant autour de la moyenne de 2 min. d'une manière imprévisible pour le sujet, celui-ci adopte un débit de réponse soutenu. Cet entraînement réalisé, on introduit toutes les 10 min. un stimulus auditif (son d'un vibreur, qui se prolonge pendant 2 min.). Au moment où ce stimulus s'interrompt, l'animal reçoit par le plancher en grille un choc électrique inévitable. Pendant toute la durée de la présentation du stimulus avertisseur du choc électrique, le programme de renforcement positif VI demeure en vigueur comme pendant le reste de l'expérience.

2. Sujets.

Vingt rats albinos de race Wistar ont été utilisés dans ces expériences à raison de 5 animaux par programme de renforcement. Ces animaux n'ont jamais été soumis à d'autres expériences de conditionnement ni à d'autres essais pharmacologiques.

Six chats ont été répartis à raison de 3 animaux par programme. Il s'agit d'animaux ayant déjà derrière eux une histoire de plusieurs mois d'expériences de conditionnement, incluant pour certains d'entre eux des essais pharmacologiques, portant sur des psychotropes classiques. Ils n'avaient cependant plus subi aucun test pharmacologique depuis plus de six mois au début de cette expérience.

3. Programme d'expérience.

Les sujets, après quelques séances d'habituation dans la cage expérimentale, sont conditionnés à l'acquisition de la réponse puis progressivement aux programmes de renforcements. Ils sont alors soumis à un nombre suffisant de séances pour obtenir un comportement stabilisé propre à servir de point de référence pour analyser l'effet de la substance pharmacologique. Avant d'entamer la phase des injections de la substance active, les animaux subissent une piqûre i.p. de solvant afin de détecter les éventuels effets de la piqûre ou du solvant sur les comportements conditionnés. Pour tous les animaux, les variations obtenues ne sont pas significatives (variations de moins de 1 sigma). Le sulpiride est administré par voie i.p. dans la forme injectable commercialisée, généralement une demi-heure avant la mise en cage expérimentale. Le lendemain d'une administration de sulpiride, les animaux sont soumis à l'expérience afin de vérifier le rétablissement de leur comportement normal. Si celui-ci n'apparaît pas, on répète des séances de contrôle les jours suivants, avant de procéder à une nouvelle injection.

RESULTATS

I. — RATS.

1. Programme Multiple FR 26 - Ext.

La *figure 1* résume la relation entre la dose de sulpiride administrée et le débit de réponse dans les deux composantes du programme pour chacun des animaux. Chez trois des cinq sujets (1048, 1049, 1050), le débit de réponse au cours des phases FR 26 est peu affecté, ou est modifié dans le sens d'une augmentation (sans qu'apparaisse une relation régulière entre cet effet et la dose) pour des doses s'échelonnant de 1 à 80 ou 150 mg/kg. Il faut administrer 200 mg/kg chez les deux mâles, 150 mg/kg chez la femelle 1048 pour obtenir une suppression pratiquement complète du comportement conditionné.

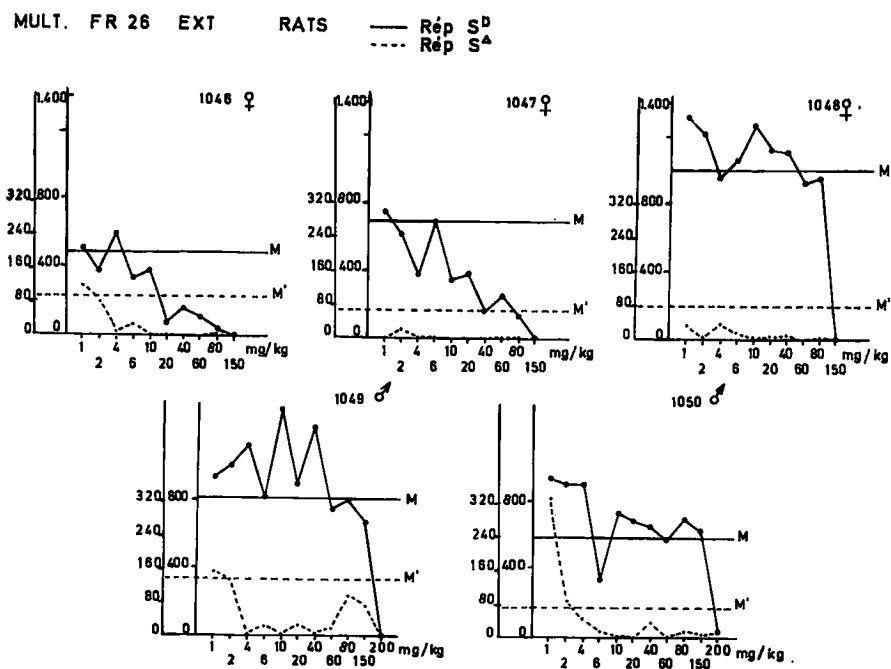


FIG. 1. — *Mul FR 26 Ext.-Rats.* En ordonnée l'échelle de gauche est relative au nombre des réponses de la composante extinction du programme (trait pointillé), celle de droite à la composante FR (trait plein).

En abscisse les doses de sulpiride exprimées en mg/kg.

Les traits horizontaux (M et M') indiquent les moyennes calculées, pour chacune des deux composantes du programme, à partir des dix dernières sessions expérimentales précédant les injections.

Chez les deux autres sujets, les femelles 1046 et 1047, une réduction du débit s'amorce dès les doses de 6 à 10 mg/kg et se marque très profondément aux doses de 20 ou 40 mg/kg. La réduction du débit ne se marque pas essentiellement par une diminution continue du rythme d'activité conditionnée mais plutôt par la multiplication et l'allongement des phases dans lesquelles le sujet ne produit plus aucune réponse.

Le nombre de réponses au cours des phases d'extinction est considérablement réduit dès la dose de 1 mg/kg chez les rats 1047 et 1048, de 4 mg/kg chez les autres sujets (une seule augmentation est observée chez le rat 1050 à 1 mg/kg). Cette réduction n'apparaît pas comme un simple sous-produit de la réduction générale du débit dans les phases FR : elle n'est en effet pas moins nette dans les cas où le débit en phase FR accuse une augmentation. Ceci permet d'écarter tout effet détériorant de la substance sur le contrôle du comportement par le stimulus extéroceptif.

On relève fréquemment au lendemain d'une injection et parfois pendant plusieurs jours, soit une persistance de l'effet réducteur du sulpiride (rat 1046), soit des irrégularités de la performance. Ces observations permettent de soupçonner des effets prolongés complexes.

2. Programme à intervalle fixe. FI 2 min.

Le comportement engendré par ce programme se caractérise par une régulation temporelle spontanée. Après chaque renforcement, une pause plus ou moins longue est suivie d'une activité conditionnée dont le débit est d'autant plus élevé que l'on approche de la fin de l'intervalle.

La *figure 2* illustre la relation entre la dose administrée et les modifications du débit de réponse pour chaque sujet.

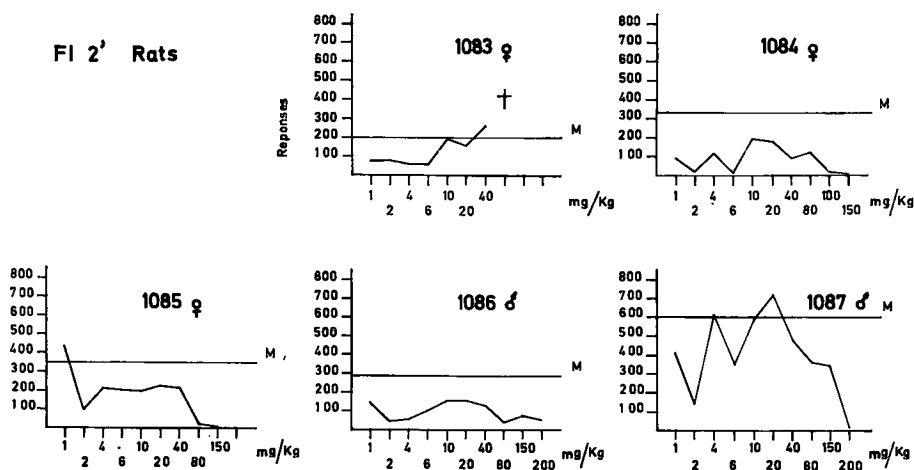


FIG. 2. — FI 2' — Rats. En ordonnée le nombre des réponses obtenues pendant l'heure expérimentale ; en abscisse les différentes doses de sulpiride exprimées en mg/kg.

On observe :

- une action des doses faibles (1 à 6 mg/kg) dans le sens d'une réduction du débit, entraînant un allongement des pauses ;
- aux doses intermédiaires (10 à 40 mg/kg), une augmentation du débit par rapport aux doses faibles antérieurement administrées, sans que l'on dépasse généralement le niveau de contrôle ;
- une réduction du débit aux doses fortes (80 mg/kg et plus) allant jusqu'à la suppression totale à des doses variant selon les sujets de 80 à 150 mg/kg ;
- l'effet observé déjà aux doses faibles n'est généralement pas dissipé dès le lendemain. Il peut persister pendant 1 à 2 jours après l'injection ;
- il ne semble pas y avoir d'action élective sur la régulation temporelle, indépendamment de l'effet général sur le débit ;
- comme dans le programme précédent, les femelles se montrent plus sensibles au sulpiride que les mâles.

L'intérêt de ce programme est de mettre en évidence une action du sulpiride à des doses comparables aux doses cliniques. L'effet réducteur observé ne s'accroît pas avec l'accroissement des doses comme c'est le cas pour les phénothiazines : il semble y avoir aux doses moyennes de la gamme utilisée (10 à 40 mg/kg), une inversion d'effet suivie, aux doses fortes, d'une nouvelle réduction du débit qui n'est sans doute alors que le sousproduit des effets massifs généraux du sulpiride et ne présentent plus guère d'intérêt dans l'analyse fine des effets comportementaux spécifiques.

3. Programme de renforcement des débits de réponse lents. DRL 30 sec.

Les cinq sujets stabilisés dans ce programme présentent un comportement très régulier, avec un débit de réponse moyen de l'ordre de 100 à 170 selon les sujets, et un nombre de renforcements moyen allant de 19 à 42.

Le comportement engendré par ce programme est particulièrement stable et résistant aux agents pharmacologiques, en raison des contraintes très strictes des contingences de renforcement (en effet, l'espacement des réponses dans le temps est la condition même du renforcement).

La relation dose/effet est présentée dans la *figure 3*. L'administration du sulpiride entraîne des modifications souvent peu marquées du débit de réponse, soit dans le sens d'une réduction, soit dans le sens d'une augmentation. La proportion de réponses renforcées se trouve généralement modifiée corrélativement.

Il faut noter cependant que dans certains cas, la proportion de réponses renforcées augmente, bien que le débit de réponse corresponde au niveau contrôle. Dans ce programme, quel que soit l'effet d'une dose donnée de sulpiride, le comportement normal est rétabli dès le lendemain ou au plus tard le surlendemain. Le plus souvent, lorsque les différences par rapport au niveau contrôle s'observent dans les séances entre les injections, elles se marquent par un léger accroissement de la proportion des réponses renforcées, et donc par une amélioration de la performance.

Les femelles se montrent à nouveau plus sensibles que les mâles, notamment quant à la dose entraînant une quasi suppression du comportement conditionné.

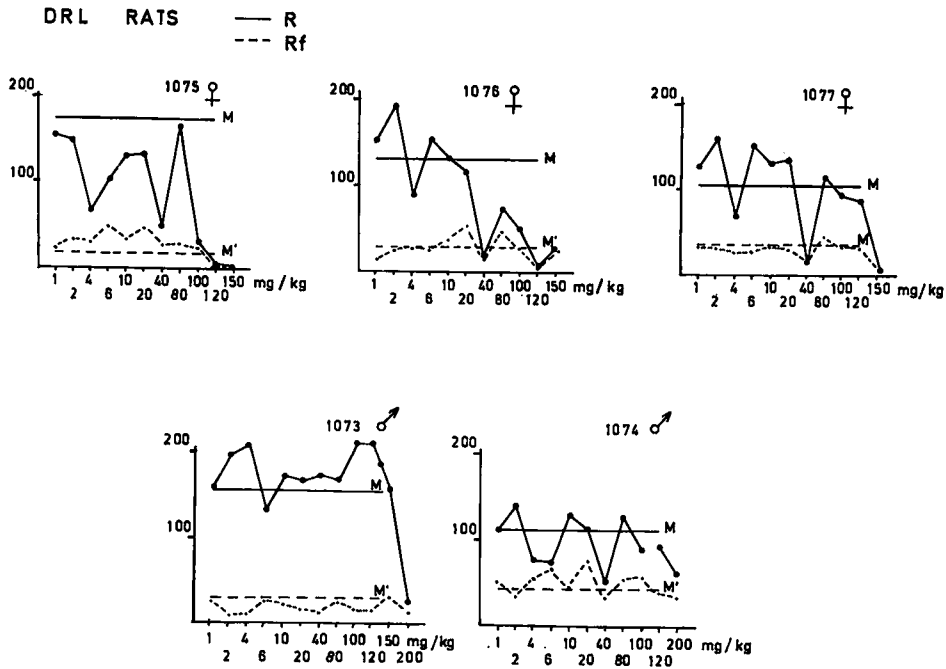


FIG. 3. — DRL 30 sec. — Rats. En ordonnée le nombre des réponses données (trait plein) et de renforcements obtenus (trait pointillé) dans l'heure expérimentale; en abscisse les doses de sulpiride en mg/kg.

Les traits horizontaux indiquant la moyenne des réponses (M) et des renforcements (M') calculée à partir des dix dernières séances précédant les injections.

4. Programme de renforcement à intervalle variable avec superposition d'une réaction émotionnelle conditionnée. VI 2 min. - CER.

Le graphique individuel de la *figure 4* fournit la relation dose/effet pour le débit de réponse total et le débit de réponse en cours de signal.

On notera la résistance marquée du comportement à une large gamme de doses de sulpiride. L'effet observé est cependant fonction de la plus ou moins grande stabilité avant les injections. Le débit n'est notablement réduit qu'à la dose de 120 mg et plus : le rat 1068, par exemple, fournit une courbe quasi normale avec 200 mg. Aux doses faibles, la seule exception se trouve chez le rat 1068 à 1 mg/kg. Chez la plupart des sujets, on relève à certaines doses un accroissement du débit. Le débit de réponse en présence du signal est légèrement affecté dans le sens d'une augmentation : cet effet n'est pas

corrélatif d'une augmentation générale du débit. La suppression émotionnelle conditionnée est donc partiellement levée par le sulpiride, les doses les plus efficaces à cet égard étant généralement les doses intermédiaires de la gamme étudiée.

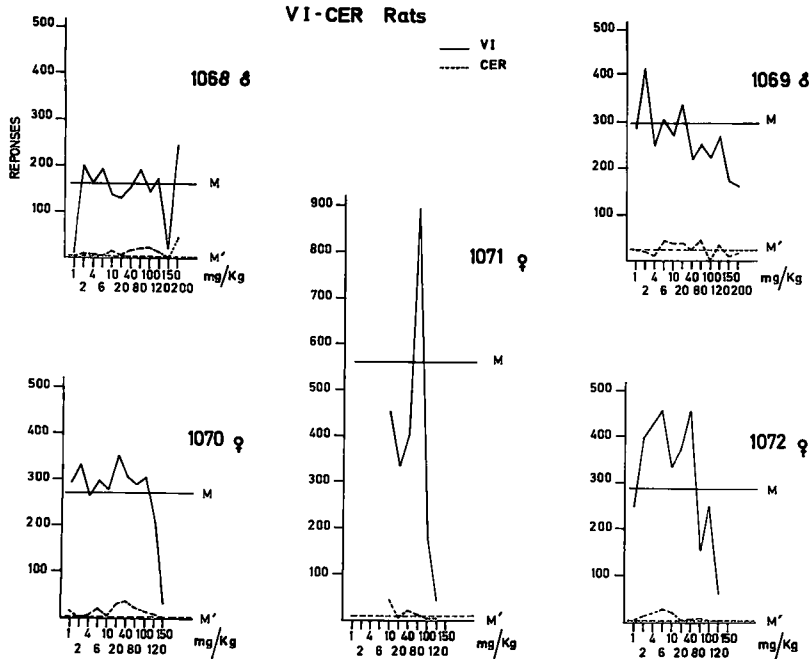


FIG. 4. — VI' CER — Rats. En ordonnée, nombre de réponses obtenues dans les phases VI (trait plein) et dans les périodes de CER (trait pointillé) durant l'heure expérimentale.

En abscisse, les doses de sulpiride calculées en mg/kg.

M et M': moyennes calculées à partir des 10 sessions expérimentales précédant les injections.

II. — CHATS.

1. Programme Multiple FR 26 - Extinction.

Les performances obtenues sont comparables à celles des rats dans le même programme, avec cependant une discrimination meilleure entre les phases d'extinction : le débit de réponse dans celles-ci est extrêmement faible. La relation dose/effet est fournie à la figure 5. Le sulpiride administré à des doses faibles (1 à 3 mg) n'exerce pas d'effet notable sur le débit de réponse dans les phases FR. Un effet réducteur se manifeste dès la dose de 4 mg chez deux sujets (22 et 37) aboutissant à une suppression quasi totale

du comportement conditionné dès 8 mg chez le chat 22, 40 mg chez le chat 37. Le même effet déprimeur à 40 mg se retrouve chez le chat 27, mais il suit une phase d'augmentation d'activité aux doses intermédiaires (6 à 10 mg).

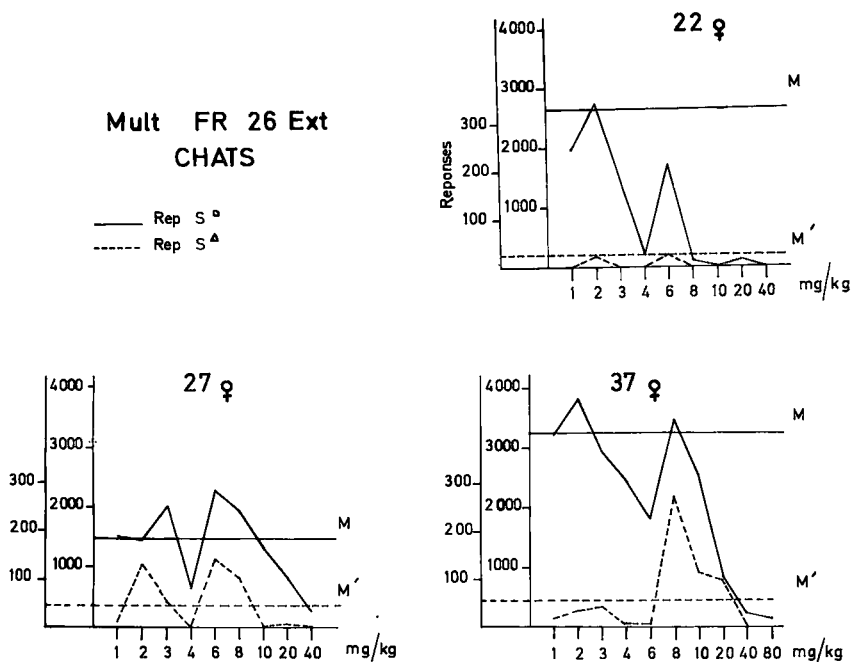


FIG. 5. — *Mult FR 26 Ext. — Chats.* En ordonnée l'échelle de gauche est relative au nombre des réponses de la composante extinction du programme (trait pointillé), celle de droite à la composante FR (trait plein).

En abscisse les doses de sulpiride exprimées en mg/kg.

Les traits horizontaux (M et M') indiquent les moyennes calculées, pour chacune des deux composantes du programme, à partir des dix dernières sessions expérimentales précédant les injections.

Cette réduction de débit pour des doses relativement faibles est comparable à celle que l'on observe chez les rats femelles (tous les chats de ce groupe sont des femelles). Le débit de réponse en phase d'extinction est réduit pour les doses faibles (1 à 6 mg), chez les sujets 22 et 37. Il augmente chez le chat 27, le seul à réagir par un accroissement de débit en phase FR. Il faut relever des effets nets dans le ou les jours qui suivent les injections. Déjà après les doses faibles, peu actives le jour même, on observe parfois un effet réducteur le lendemain. Pour les doses efficaces, la persistance d'effet se prolonge jusqu'à plus d'une semaine. Ceci confirme certaines observations faites chez le Rat.

2. — Programme à intervalle fixe. FI 2 min.

La figure 6 fournit pour chaque sujet la relation dose/effet. On retrouve pour l'essentiel les phénomènes observés chez les rats dans le même programme. Une réduction du débit s'observe dès les doses faibles. Aux doses intermédiaires, une augmentation du débit se marque chez les rats 28 et 33, par rapport au débit obtenu avec les doses précédentes. Chez le chat 29, l'augmentation du débit dépasse la moyenne contrôle et est liée à une activité conditionnée très irrégulière.

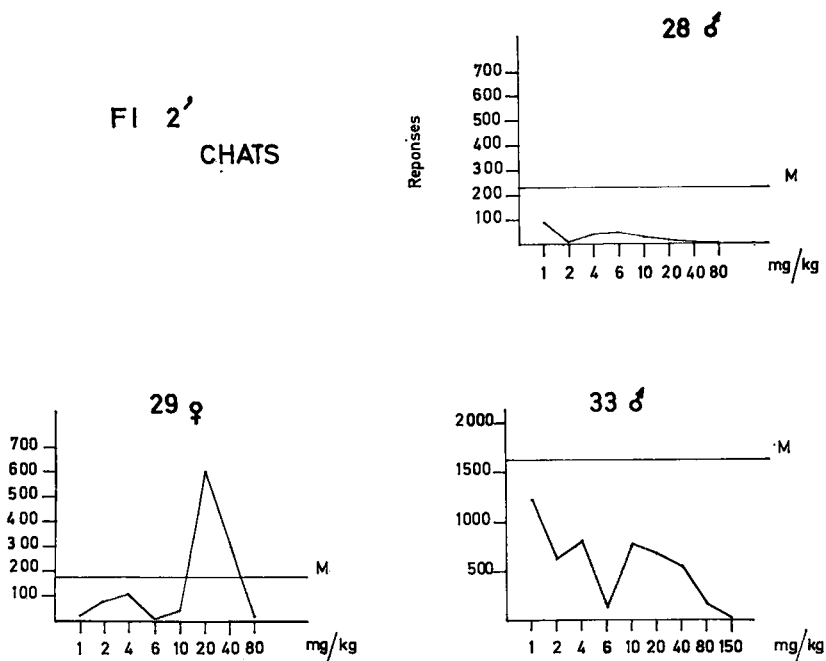


FIG. 6. — FI 2' — Chats. En ordonnée le nombre des réponses obtenues pendant l'heure expérimentale ; en abscisse les différentes doses de sulpiride exprimées en mg/kg.

La régulation temporelle n'est pas altérée aux doses faibles ; elle est améliorée suite à la diminution générale du débit. Aux doses intermédiaires et élevées, elle est assez nettement perturbée.

On observe comme chez les rats une persistance de l'effet au delà du jour de l'injection, le niveau contrôle n'étant pas souvent retrouvé 10 jours après l'administration des doses élevées. On notera la similitude d'effet pour des doses similaires chez les rats et chez les chats. Ceci est assez exceptionnel dans l'étude psychopharmacologique où les chats se montrent généralement sensibles à des doses très inférieures aux doses efficaces chez le Rat.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le sulpiride exerce une action sur le comportement operant conditionné du Rat et du Chat dans les divers programmes utilisés. Cette action est fonction du programme de conditionnement, de la dose administrée et du sexe des sujets.

Elle peut, pour l'essentiel, se caractériser comme suit :

Les doses faibles (1 à 10 mg/kg), avec cependant des nuances selon les programmes et les sujets, ou bien affectent peu le comportement conditionné (programme DRL et VI-CER notamment), ou bien le modifient dans le sens d'un meilleur ajustement aux contingences du programme, particulièrement frappant dans le programme de conditionnement faisant intervenir un contrôle par un stimulus discriminatif (multiple FR-extinction). Nous avons retrouvé le même effet dans une étude parallèle utilisant des programmes à renforcement négatif (évitement avec signal, évitement sans signal de Sidman). Cet effet semble nettement distinct des effets observés aux doses élevées ; il ne peut s'interpréter comme simple sousproduit, par hasard positif, d'une action encore discrète, qui se fait détériorante aux doses supérieures. Il s'agirait d'un effet comportemental fin et peut-être distinctif du sulpiride par rapport aux autres psychotropes.

Aux doses moyennes (de 10 à 40 ou 80 mg/kg), le profil se présente de façon plus complexe. Ou bien le comportement qui n'avait pas varié avec les doses faibles demeure inchangé (VI-CER et DRL notamment), ou bien s'amorce un effet réducteur de débit plus ou moins prononcé qui s'accusera aux doses fortes ; ou encore (programme FI), on passe par une phase au cours de laquelle l'effet réducteur des doses faibles s'atténue avant de s'accuser aux doses fortes.

Les doses fortes entraînent une réduction profonde du comportement conditionné qui finit, dans la plupart des cas, par disparaître complètement. Cet effet massif se situe à des doses pouvant aller, selon les programmes et les sujets, de 40 à 80 mg/kg à 200 mg/kg.

D'une manière générale, bien qu'il y ait des exceptions à cette règle parmi nos différents groupes, les femelles se montrent plus sensibles au sulpiride que les mâles. L'effet réducteur notamment apparaît chez elles à des doses plus faibles.

Les effets observés chez les rats et chez les chats sur des programmes de conditionnement identiques sont comparables qualitativement. De plus, les rats se montrent sensibles aux mêmes doses définies en mg/kg que les chats. Cette similitude de la relation dose/effet est rare dans les études pharmacologiques comportementales, où le rat se montre généralement beaucoup moins sensible que le chat.

L'action du produit ne se limite pas au jour de l'injection. Aux doses faibles déjà, il arrive que l'on observe une modification du comportement dans les jours qui suivent, même en l'absence d'effet le jour même. Un effet déjà apparent le jour de l'injection persiste parfois de 3 à 10 jours.

Enfin, dans plusieurs programmes, le comportement paraît définitivement modifié après administration de doses efficaces de sulpiride. Dans ces

cas, on a probablement affaire à un ajustement comportemental nouveau, généralement meilleur, à la faveur du produit plutôt qu'à une persistance de l'effet pharmacologique proprement dit.

Si nous tentons de comparer les effets du sulpiride avec ceux des autres classes de psychotropes nous devons en déduire que son profil d'action comportementale se révèle original.

Il se distingue en effet des neuroleptiques de type phénothiazine ou butyrophénone qui provoquent sur tous les comportements conditionnés une réduction du débit dans une relation dose/activité généralement régulière. L'effet déprimeur des neuroleptiques se marque dans tous les programmes de renforcement aussi bien positif que négatif et va toujours dans le sens d'une détérioration du comportement acquis. Les améliorations apparentes parfois observées aux doses faibles ne sont que des sous-produits accidentels de l'effet déprimeur qui favorise les réponses renforcées dans certains programmes. Alors que les neuroleptiques n'exercent qu'une action dépressive indifférenciée sur le comportement conditionné, le sulpiride exerce à des doses qui peuvent se comparer aux doses cliniques une action se marquant par des comportements discriminatifs mieux ajustés.

L'effet réducteur de débit du sulpiride qui pourrait se comparer à celui des neuroleptiques se manifeste de façon généralement abrupte à des doses élevées qui ne présentent probablement plus guère d'intérêt pour l'analyse des effets comportementaux fins.

Le sulpiride se distingue également des tranquillisants (benzodiazépines, hydroxyzine, méprobamate...) qui provoquent couramment chez les espèces étudiées des effets excitants sur le débit de réponses dans les programmes à renforcement positif, et ne donnent jamais lieu aux types de modifications observées sous sulpiride.

Enfin, ces effets ne peuvent en rien être comparés à ceux des excitants centraux de type amphétamine.

Il s'agit donc là d'une substance psychotrope originale tant sur le plan comportemental que chimique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BORENSTEIN (P.), CHAMPION (C.), CUJO (Ph.), GEKIÈRE (M^{me} F.), OLIVENSTEIN (C.) et KRAMARZ (P.). — Un psychotrope original : le Sulpiride. *Sem. Hôp.*, 1969, **49**, 1301-1314.
- (2) COLLARD (J.). — Le Sulpiride, un neuroleptique singulier antiautistique et thymoanaleptique. *Sem. Hôp.*, 1968, **48**, 3028-3033.
- (3) CORNET (A.) et GRIVAUX (M.). — Le Sulpiride dans la maladie ulcéreuse. *Sem. Hôp.*, 1969, **43**, 840-861.
- (4) FONTAINE (O.), LIBON (Ph.), RICHELLE (M.). — Action of a New Psychotropic drug (Sulpiride) on avoidance Behavior in rats. *Psychopharmacol.*, 1974, **39**, 309-314.
- (5) KOBAYASHI (T.), MURAYAMA (C.), KUGA (T.), TAKEMOTO (M.), SANO (K.). — C. R. V^e Symp. Soc. Rech. Nouv. Chimio. Tokyo, 1968, 59-66.
- (6) LAVILLE (Cl.) et MARGARIT (J.). — Influence du Sulpiride sur l'activité et la vigilance chez la Souris. *Path. Biol.*, 1968, **16**, 663-665.
- (7) TAKAORI (S.), NAKAI (Y.), FUKUDA (N.). — C. R. V^e Symp. Soc. Rech. Nouv. Chimio. Tokyo, 1968, 35-47.