

21
10187
67-004

Archives internationales

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

FONDÉES EN 1894 PAR

E. GLEY, Paris et J. F. HEYMANS, Gent

PUBLIÉES PAR

C. HEYMANS, Gent, A. F. DE SCHAEPRYVER, Gent, et
G. R. DE VLEESCHHOUWER, Gent, éditeurs

et

U.-G. BIJLSMA, Utrecht.	P. Di MATTEI, Roma.
J. H. BURN, Oxford.	H. MOLITOR, Rahway.
R. HAZARD, Paris.	D. W. RICHARDS, Jr., New York.
G. LILJESTRAND, Stockholm.	E. ROTHLIN, Basel.

AVEC LA COLLABORATION DE

M. Aiazzi Mancini, Firenze; H. H. Anderson, Hawaii; S. Anitchkov, Leningrad; E. J. Ariëns, Nijmegen; R. B. Arora, New Delhi; D. Atanackovic, Rijeka; D. M. Aviado, Philadelphia; E. Barany, Uppsala; Z. M. Bacq, Liège; E. Beccari, Torino; D. Bennati, Montevideo; S. B. Bogdanovic, Belgrado; J. R. Boissier, Paris; W. M. Booker, Washington; B. C. Bose, Indore; J. J. Bouckaert, Gent; J. P. Bouckaert, Leuven; D. Bovet, Roma; E. M. Boyd, Kingston; F. Bremer, Bruxelles; F. Brücke, Wien; K. Bucher, Basel; A. Carpi, Roma; H. Casier, Gent; C. Chagas, Rio de Janeiro; G. A. Charbon, Utrecht; K. K. Chen, Indianapolis; J. Cheymol, Paris; Ch. E. Corbett, Sao Paulo; H. H. Dale, London; M. J. Dallemagne, Liège; L. Dautrebande, Bruxelles; G. Dawes, Oxford; A. L. Delaunois, Gent; S. E. de Jongh, Leiden; J. M. Dille, Seattle; R. Domenjoz, Bonn; L. Donatelli, Napoli; N. K. Dutta, Bombay; O. Eichler, Heidelberg; G. A. Emerson, Galveston; A. M. Ernst, Utrecht; V. Erspamer, Parma; U. S. v. Euler, Stockholm; J. K. W. Ferguson, Toronto; H. Fredericq, Liège; J. H. Gaarenstroom, Groningen; E. M. K. Geiling, Washington; E. Gellhorn, Minneapolis; P. Gengoux, Cureghem-Bruxelles; J. Giroux, Montpellier; P. Gley, Paris; T. Godfraind, Leuven; L. Goldberg, Stockholm; L. S. Goodman, Salt Lake City; T. Gordonoff, Bern; F. Hahn, Freiburg i/Br.; B. N. Halpern, Paris; H. Herken, Berlin; H. Hermann, Lyon; W. R. Hess, Zürich; H. C. Hodge, Rochester, N.Y.; J. P. Hoet, Leuven; P. Holtz, Frankfurt a. M.; B. A. Houssay, Buenos Aires; B. Issekutz, Budapest; J. Jacob, Paris; G. Joachimoglu, Athènes; L. N. Katz, Chicago; H. Konzett, Innsbruck; A. Knoppers, Rahway, N.J.; P. Kubikowski, Warszawa; Th. Koppányi, Washington; O. Krayner, Boston; W. Koskowski, Alexandria; J. La Barre, Bruxelles; C. D. Leake, San Francisco; P. Lechat, Paris; L. Lendle, Göttingen; A. Loubatières, Montpellier; G. Ludany, Budapest; P. Mascherpa, Pavia; A. S. Marrazzi, Pittsburgh; L. Massart, Gent; F. Mercier, Marseille; K. Mezey, Rahway, N.J.; K. O. Möller, København; G. Moruzzi, Pisa; F. Nashat, London; P. Niccolini, Firenze; G. Peeters, Gent; P. Preziosi, Napoli; H. Raskova, Praha; J. J. Reuse, Bruxelles; R. K. Richards, North Chicago; A. P. Richardson, Atlanta; M. Rocha e Silva, Ribeirao-Prêto; J. Roskam, Liège; R. Ruysen, Gent; P. Rylant, Bruxelles; N. Sapeika, Cape Town; C. F. Schmidt, Philadelphia; J. A. Schneider, Wilmington, Del.; M. H. Seevers, Ann Arbor; J. A. Shannon, Bethesda; A. Simonart, Leuven; P. Stern, Sarajevo; F. G. Sulman, Jerusalem; M. L. Tainter, New York; C. H. Thienes, Los Angeles; E. Trabucchi, Milano; B. Uvnäs, Stockholm; F. G. Valdecasas, Barcelona; G. Valette, Paris; L. A. van der Woerd, Utrecht; H. B. van Dycke, New York; J. M. van Rossum, Nijmegen; Z. Votava, Praha; R. P. Walton, Charleston; S. C. Wang, New York; M. Wierzuchowski, Lodz; W. Wilbrandt, Bern; C. V. Winder, Detroit.

Publiées avec le concours de la Fondation Universitaire de Belgique et du Gouvernement Belge.

VOLUME 167, NUMBER 2

Published monthly — June 1967

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES BENZOFURANNES
XXIV. Étude des effets comportementaux
du (N-pipéridinométhyl)-5 coumarylamide

PAR

M. RICHELLE, G. AUSSEMS, M. J. DALLEMAGNE ET F. CHAILLET

(Arch. int. Pharmacodyn.)

EDITORIAL OFFICE
Albert Baertsoenkaai, 3,
GENT, Belgium

OFFICE INTERNATIONALE DE LIBRAIRIE
30, Avenue Marnix
BRUSSELS, Belgium

INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE (PR. M. J. DALLEMAGNE) ET
DÉPARTEMENT DE PSYCHOLOGIE EXPÉRIMENTALE (PR. M. RICHELLE) DE
L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE ET SERVICES DE RECHERCHE LABAZ (1)
(DR. G. DELTOUR)

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DES BENZOFURANNES
XXIV. Étude des effets comportementaux
du (N-pipéridinométhyl)-5 coumarylamide

PAR

M. RICHELLE, G. AUSSEMS, M. J. DALLEMAGNE
ET F. CHAILLET

(Travail reçu le 12-8-1966).

Le L 4035 est un nouveau dérivé de synthèse de la série des benzofurannes (3), doué de propriétés anorétiques. Il présente des effets psychostimulants, mis en évidence par CHAILLET et coll. (2). Les effets stimulants ne sont cependant pas généraux; ils voisinent, selon les tests et les espèces, avec des effets dépresseurs.

Nous avons employé les techniques du conditionnement opérant qui présentent, pour l'exploration psychopharmacologique, des avantages fréquemment soulignés: automatisation poussée permettant l'observation prolongée d'un même organisme, nécessaire à l'étude de la relation dose-effet et du traitement chronique; haut degré de contrôle du comportement permettant d'établir, avant toute administration de substances pharmacologiques, des comportements très stables, auxquels les modifications éventuelles pourront être comparées avec sûreté; analyse des effets au niveau individuel et comparaison entre espèces sur la base de structures comportementales identiques (4).

L'importance de l'interaction drogue-comportement et de la réactivité d'espèces nous a conduit à étudier plusieurs types de comportements conditionnés et plusieurs espèces animales (rats, chats et singes).

(1) Division Pharmaceutique de la Société Belge de l'Azote et des Produits Chimiques du Marly, Avenue de Béjar, 1, Bruxelles 12.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. *Technique*

La technique du conditionnement opérant est fondée sur le contrôle du comportement par ses conséquences. Une réponse quelconque de l'organisme sera émise plus fréquemment si elle est *renforcée*. Les contingences particulières reliant le renforcement à la réponse détermineront des types de comportements particuliers, exprimés généralement par le *débit*, ou distribution des réponses dans le temps. Le conditionnement consiste à établir certaines relations expérimentalement définies (ou *programme de renforcement*) entre une *réponse* (R) et un *renforcement* (Rf) expérimentalement définis.

La réponse choisie est un geste simple : appuyer sur un levier. Le renforcement est l'octroi d'une petite quantité de lait (lait entier pour les chats, lait condensé sucré dilué pour les rats), sauf dans deux expériences mettant en jeu un renforcement négatif ou un renforcement exploratoire, qui seront décrits en leur lieu.

Le dispositif employé est une cage de Skinner, adaptée à l'espèce (rat, chat ou singe), isolée dans un compartiment à double paroi assurant une insonorisation partielle, ventilée par une soufflerie dont le moteur contribue à masquer les bruits extérieurs. Les opérations expérimentales sont entièrement automatisées, à l'aide de circuits de relais. Les événements expérimentaux sont enregistrés graphiquement à l'aide d'enregistreurs cumulatifs, et comptabilisés par des compteurs d'impulsions. Un ensemble de 4 cages à rats, 2 cages à chats et 1 cage à singe a été mis en œuvre pour réaliser les expériences décrites.

2. *Programmes de renforcement*

Les programmes de renforcement suivants ont été utilisés :

A. *Rats.*

1. *Programme à intervalle fixe* (FI 2 min). — Une réponse n'est suivie du renforcement que si un délai de 2 minutes s'est écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises dans l'intervalle sont sans conséquences. L'animal, dans ces conditions, réalise spontanément une discrimination temporelle, adaptation économique à la situation : il cesse de répondre après avoir reçu le renforcement, et recommence lorsque la fin de l'intervalle approche. Ce réglage fin peu être perturbé sans que le nombre de renforcements reçus au cours d'une séance expérimentale soit modifié.

2. *Programme de renforcement des débits de réponse lents* (DRL 60 sec). — La discrimination temporelle est la condition du renforcement : une réponse n'est renforcée que si un délai de 60 sec s'est écoulé depuis la réponse précédente. Toute réponse émise en deçà de ce délai provoque la remise à zéro de la minuterie. Toute perturbation dans le sens d'un raccourcissement des intervalles séparant les réponses a pour conséquence de réduire le nombre de renforcements obtenus.

3. *Programme à intervalle variable avec superposition d'un choc électrique inévitable précédé d'un signal* (VI 2 + CER). — Les sujets sont d'abord conditionnés sur un programme à intervalle variable de 2 minutes, dans lequel le renforcement est délivré de façon intermittente à la suite d'une réponse à des intervalles variant autour d'une moyenne de 2 min. Ce programme engendre un débit de réponses régulier. Lorsqu'il est stabilisé, on superpose, 5 à 6 fois au cours de la séance expérimentale, un choc électrique inévitable précédé d'un signal avertisseur (lampe rouge, remplaçant la lampe jaune) d'une durée de 3 minutes. Le programme VI demeure en vigueur pendant ce temps. Chez le rat, les réponses sont supprimées, totalement ou partiellement, en présence

du signal. Le choc est de 0,6 mA, d'une durée de 0,5 sec, délivré à travers le plancher en grille.

4. Programme d'évitement sans signal avertisseur dit de Sidman (Sid. av). Ce programme ne comporte pas de renforcement alimentaire. En l'absence de réponses de l'animal, un choc électrique est délivré à travers le plancher en grille toutes les 21 secondes (0,6 ou 1 mA, 0,5 sec). Chaque réponse, en remettant à zéro la minuterie, retarde le choc de 21 sec. S'il répond à des intervalles toujours inférieurs à 21 sec, l'animal évite tous les chocs.

B. Chats.

1. *Programme à intervalle fixe* (FI 2 min). — Voir précédemment (Rats 1.).

2. *Programme à proportion constante* (FR 70). — Le renforcement n'est délivré que lorsque l'animal a fourni un nombre de réponses toujours le même, fixé ici à 70. Ce programme entretient, à l'état normal, une activité élevée.

C. Singes.

1. *Renforcement exploratoire*. — L'animal est enfermé dans une cage obscure. Une fenêtre rectangulaire est découpée dans une paroi et fermée par un volet automatique. Une barre cylindrique de matière plastique translucide, éclairée, s'avancant de 10 cm à l'intérieur de la cage, constitue la manette réponse. La possibilité de regarder à l'extérieur de la cage constitue pour le singe un renforcement permettant d'entretenir un comportement stable. La fenêtre reste ouverte pendant 30 sec. Les réponses sont renforcées selon un programme à intervalle fixe de 65 sec (calculées à partir du moment où la fenêtre se ferme). La cage est placée dans la salle d'expérience et le spectacle offert est le va-et-vient habituel du laboratoire.

Cette technique inspirée de BUTLER et HARLOW (1), visait à contrôler un effet du L 4035 sur un comportement renforcé positivement, mais n'impliquant pas de nourriture, afin d'éliminer l'interférence de l'effet anorétique.

3. Programme d'expérience et sujets

Les tests pharmacologiques sur chacun de ces programmes de renforcement exigent au préalable que l'animal s'habitue à la cage expérimentale, soit dressé à la réponse et soit entraîné progressivement au programme jusqu'à stabilisation du comportement.

Les séances expérimentales d'une heure (2 h pour les rats du groupe 4, Sid. Av.), ont lieu quotidiennement, à la même heure, du lundi au vendredi. Dans les phases de traitement chronique, elles ont lieu tous les jours.

Tous les sujets, sauf les singes, ont été soumis à une exploration d'une gamme de doses de L 4035, et de 2 produits de référence : amphétamine et amitriptyline. Les rats du Groupe 2 (DRL 60 sec) et les chats du Groupe 1 (FI 2 min) ont en outre subi un traitement prolongé au L 4035, à raison d'une injection quotidienne pendant 19 jours sans interruption.

Le Tableau I fournit les indications concernant les sujets, les traitements subis et les doses administrées.

Le Tableau II fournit le calendrier expérimental.

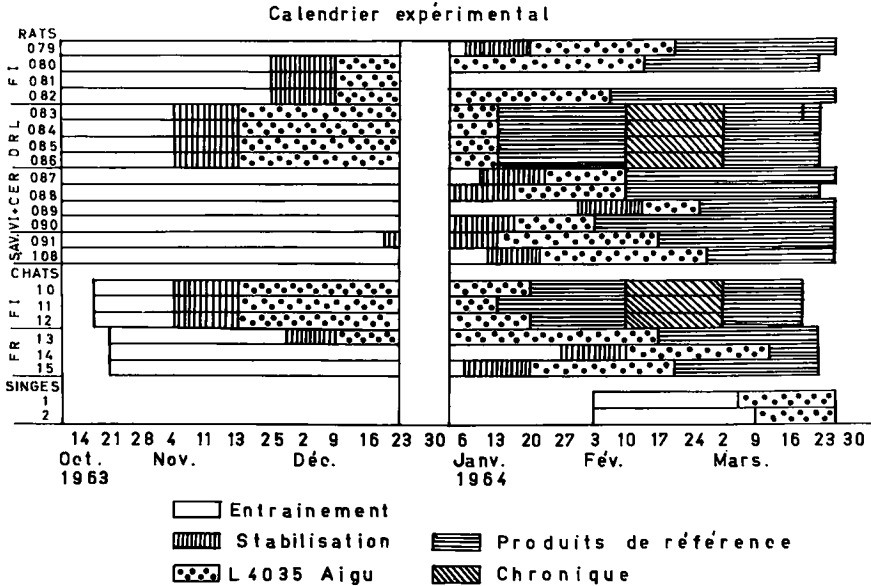
4. Remarques

1) *Histoire des sujets* : tous les rats et les singes sont des animaux « naïfs », n'ayant jamais servi de sujets d'expérience. Les chats 10, 11 et 12 sont sujets expérimentaux depuis deux ans environ et ont subi des expériences pharmacologiques (morphine en

TABLEAU II

Calendrier expérimental

Les phases successives sont indiquées pour chaque sujet par des hachures différentes (voir légende). Les critères de stabilisation, avant introduction des substances pharmacologiques, étant les mêmes pour tous les sujets, la durée de la phase de stabilisation peut varier.



traitement prolongé, hydroxyzine); ils étaient au repos depuis deux mois au moment où leur participation à cette expérience a débuté. Les autres chats sont naîfs.

2) Les rats vivent à l'animalerie en cage individuelle, avec litière de sciure ($15 \times 20 \times 30$ cm). La nourriture reçue en cage expérimentale est complétée par une nourriture sèche, et hebdomadaire par une ration de légumes frais et de fromage. Les chats vivent seuls ou à deux dans une cage spacieuse; ils reçoivent, en plus du lait utilisé comme renforcement, 50 g de viande cuite par jour. Les deux singes vivent ensemble dans une cage spacieuse et sont nourris de fruits et de légumes.

3) *Administration des médicaments*: tous les produits ont été administrés par voie orale, 30 min avant l'expérience. Chez les rats, la solution est administrée à l'aide d'une aiguille spéciale à bout arrondi, assurant l'ingestion complète de la dose. Chez les chats, le produit pur est dissimulé dans un peu de viande fraîche hâchée. Une nouvelle dose de médicament n'est administrée que si le comportement, modifié par la dose précédente, est revenu à sa « ligne de base ». Il y a donc toujours au moins une séance sans médicament entre deux séances avec médicament dans les expériences d'exploration des doses. Les doses sont administrées dans un ordre croissant. Toutes les doses sont exprimées en mg/kg. En phase de test pharmacologique, du sérum physiologique est administré aux rats les jours où ils ne reçoivent pas de médicament, de même que la viande hâchée est administrée aux chats.

RÉSULTATS

Comme il a été indiqué, les tests pharmacologiques ne sont entrepris qu'après stabilisation du comportement. Sur les dix dernières séances (parfois les 8 ou les 6) de la période de stabilisation, on a calculé, pour chaque animal, une moyenne qui sert de référence, ou *ligne de base*, aux tests pharmacologiques. Le calcul de la déviation standard par rapport à cette moyenne permet d'apprécier les écarts dus aux médicaments, compte tenu de la variabilité intra-individuelle.

I. EFFETS DU L 4035 SUR LES DIFFÉRENTS TYPES DE CONDITIONNEMENT
(EXPLORATION DES DOSES)

A. Rats

1. Programme à intervalle fixe.

Deux indices sont envisagés pour mettre en évidence l'action du produit : la quantité de réponses émises au cours d'une séance expérimentale et la distribution des réponses dans l'intervalle de 2 min.

La Fig. 1 fournit les quantités de réponses émises pour chacune des doses administrées chez les trois sujets.

Le L 4035 n'exerce pas une action identique chez tous les individus. Chez le rat 079, on observe une diminution accusée du nombre de réponses en fonction de la dose. Ceci n'affecte pas le nombre de renforcements reçus, lesquels sont d'ailleurs consommés normalement. Un effet analogue, mais moins accusé, se manifeste le lendemain.

Le Rat 080 réagit peu au produit : une légère augmentation ne dépasse guère la zone normale aux doses de 18 à 35 mg. Le lendemain de l'administration du produit, on observe une seule fois, à la dose de 4 mg, une augmentation marquée.

Le Rat 082 réagit par une augmentation marquée aux doses de 2 à 10 mg, suivie d'une diminution, largement significative par rapport à la ligne de base, aux doses plus élevées. Seule l'augmentation persiste, assez discrètement, le lendemain. La diminution du nombre de réponses n'affecte pas plus le nombre de renforcements reçus et consommés que chez le Rat 079.

Contrairement au débit de réponses, la discrimination temporelle est perturbée chez tous les animaux, à des degrés divers selon le sujet et selon la dose.

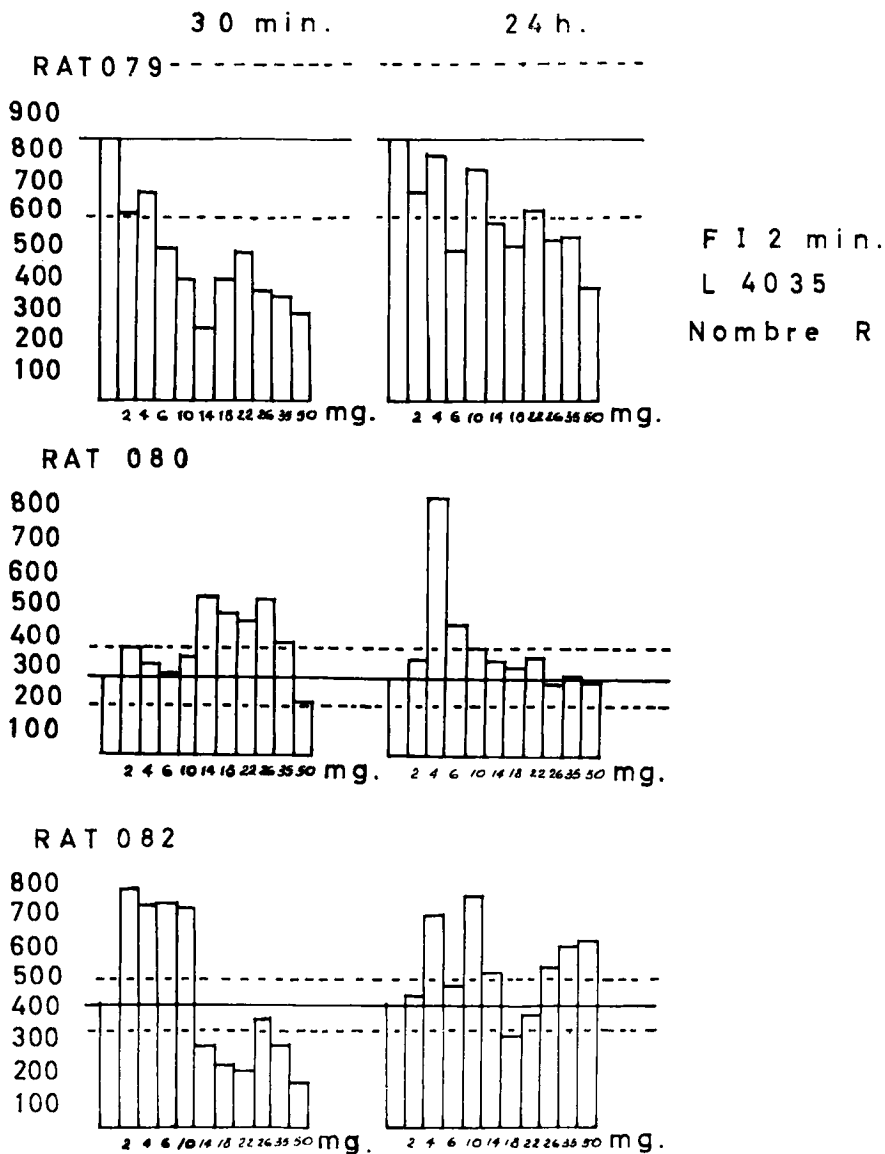


FIG. 1

Rats : programme à intervalle fixe. Effet du L 4035 sur le débit total. En ordonnée, le nombre de réponses émises, en abscisse, les doses (le premier bloc correspond à la moyenne normale). Les résultats sous médicament sont à rapporter à la moyenne normale (trait plein prolongeant le sommet du premier bloc) et à sa déviation standard (trait pointillé). A gauche : 30 min après ingestion; à droite : 24 h après.

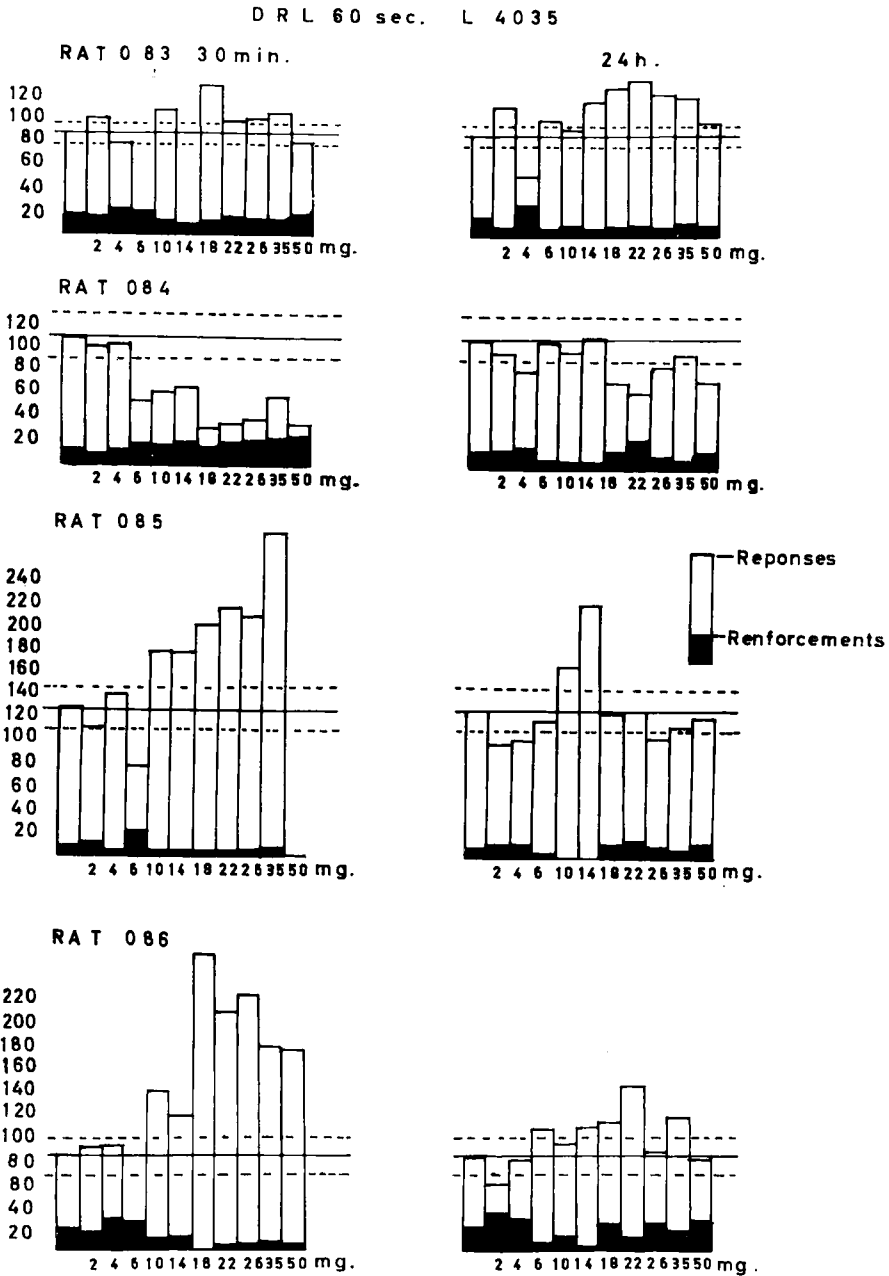


FIG. 2

Rats : programme DRL. Histogrammes montrant l'évolution du débit total en fonction des différentes doses de L 4035. Les parties noircies encadrées correspondent au nombre de renforcements. Pour les autres détails, voir légende Fig. 1.

Sur ce programme, l'action du produit n'est pas homogène d'un individu à l'autre. Elle se marque, selon les cas, par une augmentation ou une diminution de l'activité, et par une détérioration de la discrimination temporelle.

2. Programme de renforcement des débits de réponses lents.

Le nombre de réponses, la régularité du débit et la proportion de réponses renforcées sont ici les indices intéressants à examiner.

La Fig. 2 présente, d'une façon analogue à celle utilisée pour le programme FI (FIG. 1), l'évolution du nombre de réponses en fonction de la dose de L 4035. Ici encore, l'action du L 4035 varie d'un animal à l'autre. Le comportement n'est pratiquement pas altéré chez le Rat 083. Le Rat 084 accuse une forte diminution du nombre de réponses

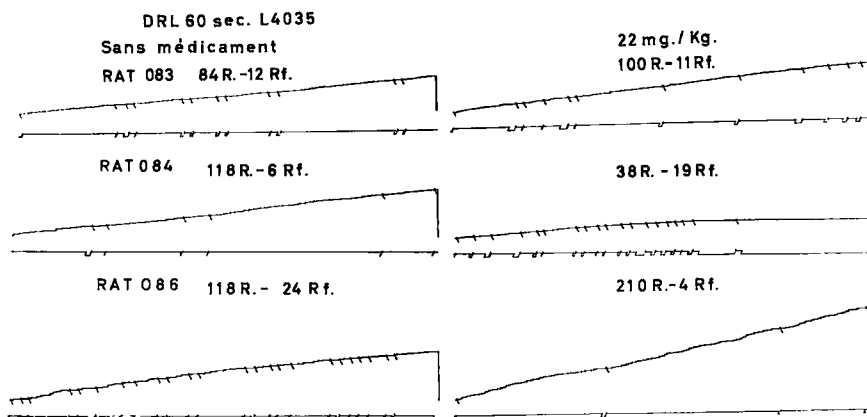


FIG. 3

Rats : programme DRL. Courbes cumulatives montrant, chez des animaux différents, pour une même dose, l'absence d'effet du L 4035 (Rat 083), un effet dépresseur (Rat 084) et un effet excitant (Rat 086).

En abscisse : le temps. En ordonnée : le nombre cumulé des réponses. Les traits obliques coupant la courbe cumulative indiquent les renforcements. La plume fixe engendrant le tracé horizontal se décale vers le bas lorsque le délai de 60 sec est écoulé; elle revient à sa position initiale lorsqu'une réponse renforcée est émise.

à partir de 6 mg. Le nombre de renforcements obtenus croît en proportion. Chez les Rats 085 et 086, le L 4035 déclenche aux doses de 10 mg et plus, une nette augmentation de l'activité, dépassant très significativement le niveau normal et réduisant à quelques unités le nombre de renforcements reçus. Chez le rat 085, aucune réponse n'est fournie à la dose de 50 mg.

Ces effets, en sens divers, ne persistent qu'occasionnellement le lendemain, et de façon très atténuée.

La Fig. 3 fournit quelques échantillons de courbes obtenues chez les Rats 083, 084 et 086, montrant les différences d'effets de L 4035 chez ces trois animaux.

En conclusion, l'action du produit sur ce programme n'est pas homogène d'un sujet à l'autre : tantôt elle se manifeste par une dépression, tantôt par une excitation, tantôt elle est nulle. L'excitation observée dans ce programme apparaît d'autant plus intéressante que les propriétés anorexiques du produit laisseraient attendre l'effet inverse. Or on n'obtient jamais d'excitation en diminuant la faim des animaux avant l'expérience.

3. Programme à intervalle variable avec réponse émotionnelle conditionnée.

Le L 4035 entraîne chez tous les sujets une diminution de l'activité proportionnelle à la dose. Au lendemain de l'administration du produit, cependant, c'est un phénomène inverse qui domine : un accroissement marqué s'observe chez les Rats 088 et 090; le comportement est normal chez le Rat 087. La diminution ne persiste, moins accusée d'ailleurs, que chez le Rat 089. Notons que l'effet le plus prononcé s'observe, le lendemain, chez l'animal dont le comportement est le moins altéré le jour même (088).

Le L 4035 ne présente pas d'effets particuliers sur la réponse émotionnelle conditionnée. La diminution des réponses affecte aussi bien les périodes « en présence du signal » que les périodes « en absence du signal ». Il en va de même de l'effet excitatoire du lendemain. On ne peut donc conclure à une action élective ni sur la discrimination sensorielle ni sur la composante émotionnelle de ce comportement.

4. Programme d'évitement sans signal avertisseur de Sidman.

Les animaux stabilisés sur ce programme répondent à un rythme tel qu'ils ne reçoivent, au cours de la séance de deux heures, qu'un nombre relativement réduit de chocs : environ 80 chez le Rat 091, 10 à 20 chez le Rat 108.

Le comportement peut se modifier de plusieurs façons :

1) Répartition plus régulière des réponses, entraînant pour un nombre total de réponses inchangé, ou même moindre, une diminution du nombre de chocs reçus.

2) Accroissement du nombre des réponses, entraînant généralement une diminution du nombre de chocs ; mais cet accroissement de réponses

peut être superflu, n'étant pas utile au-delà d'un débit moyen et régulier inférieur à l'intervalle Réponse-choc.

3) Diminution du nombre des réponses, entraînant une augmentation du nombre de chocs.

4) Détérioration de la répartition temporelle des réponses, provoquant un accroissement du nombre de chocs pour un total de réponses inchangé ou augmenté.

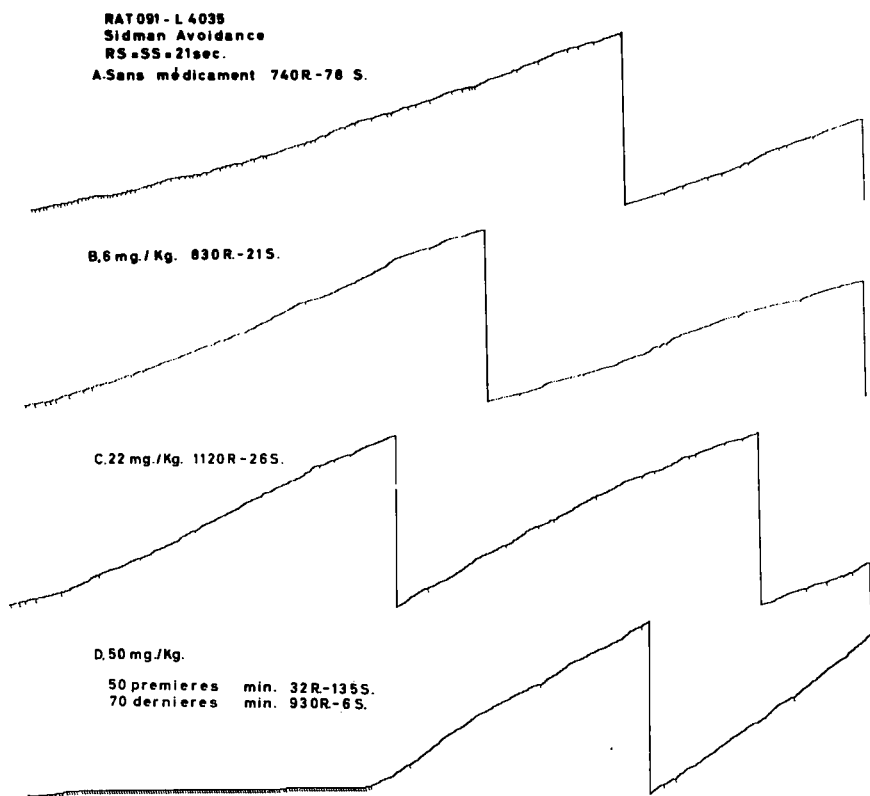


FIG. 4

Rat 091 : évitement. Effets régulateurs (courbe B), excitant (courbe C) et dépressif (courbe D, début) du L 4035. Les traits obliques indiquent les chocs (S).

Les modifications de types 1 et 2 traduisent une amélioration de l'adaptation — encore que la seconde soit peu économique; celles de type 3 et 4 une dégradation.

Chez le rat 091, les doses de 2 à 14 mg induisent un effet de type 1, débit de réponses inchangé en quantité, mais plus régulier, avec une

diminution du nombre de chocs; aux doses de 18 à 35 mg, on assiste à une modification de type 2 : augmentation du nombre de réponses, les chocs restant rares. A la dose de 50 mg, le comportement est totalement supprimé pendant les 50 premières minutes de l'expérience, l'animal recevant tous les chocs (cas extrême d'une modification de type 3, détériorant); ensuite, on retrouve l'effet observé aux doses précédentes, mais avec un accroissement du débit de réponses plus marqué. On trouvera des illustrations de ces effets à la Fig. 4.

Chez le Rat 108, on n'observe pratiquement aucun changement aux doses de 2 à 10 mg. A partir de la dose de 14 mg on assiste à des détériorations de type 3 ou 4. Il faut atteindre 50 mg pour trouver un accroissement de débit, analogue à celui que l'on notait chez le Rat 091 dès 18 mg; avec comme corollaire la diminution du nombre de chocs.

En conclusion, le L 4035 induit ici des effets hétérogènes, allant, selon le sujet et selon la dose, soit dans le sens d'une augmentation, soit dans le sens d'une dépression, soit dans le sens d'une régulation de l'activité. La présence de ces effets, et plus spécialement de la dépression, est d'autant plus intéressante qu'il s'agit d'un type de comportement tout-à-fait indépendant des besoins alimentaires du sujet.

B. Chats

1. *Programme à intervalle fixe.* — Les résultats sont rassemblés à la Fig. 5.

Chez les chats 10 et 11, le L 4035 produit, à partir de la dose de 5 mg, une diminution marquée du nombre de réponses, allant aux doses les plus élevées jusqu'à une suppression complète, ou presque complète, du comportement conditionné. Contrairement à ce qu'on observait chez le rat dans le même programme, le nombre de renforcement décroît proportionnellement.

La diminution du nombre de réponses est beaucoup plus discrète chez le chat 12, qui continue à recevoir et à consommer une quantité quasi normale de renforcements. Par contre, au lendemain de l'administration du médicament, la dépression de l'activité est très atténuée chez les animaux 10 et 11; elle est très marquée chez le chat 12.

La discrimination temporelle est détériorée, surtout chez les chats 11 et 12. Le chat 11, qui, à l'état normal, fournissait près de 60 % de ses réponses dans les 15 dernières secondes de l'intervalle, n'en donne plus que 30 à 40 % sous l'effet de 2 à 6 mg. Le chat 12 passe de 56 % à moins de 40 % pour les doses de 3 à 8 mg. Aux doses élevées, la di-

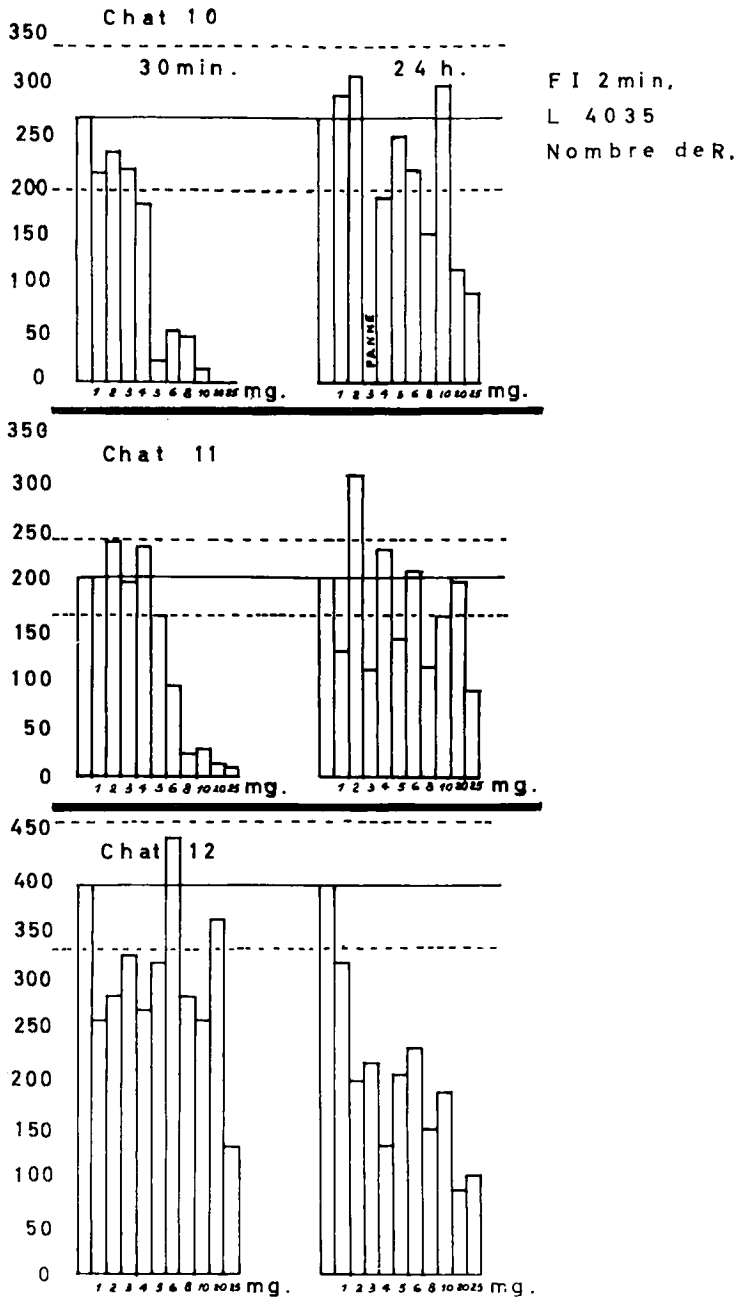


FIG. 5

Chats : programme FI. Débit de réponse sous L 4035. Voir Fig. 1 pour détails.

minution excessive du nombre de réponses ne permet plus de comparer la qualité de la discrimination temporelle.

En conclusion, l'effet est ici homogène, dans le sens d'une dépression, qui se manifeste le plus nettement soit dans la séance qui suit l'administration du L 4035, soit le lendemain. La discrimination temporelle est détériorée le jour de l'injection du produit, elle est normale le lendemain.

Il est intéressant de confronter ces réactions dans la cage expérimentale à quelques observations sur le comportement général des chats 10 et 11. Ces deux animaux partagent une même cage dans l'animalerie, vivant très pacifiquement depuis plus de deux ans. Le chat 10 se montrait plus craintif envers l'homme. Or, à partir de la dose de 6 mg, on observe chez les deux chats des comportements agressifs inhabituels. Les animaux s'attaquent mutuellement, et occasionnellement, attaquent l'homme, comportement que l'on n'avait jamais observé auparavant. Aux fortes doses, l'effet anorexique se trouve confirmé lorsqu'on présente du lait ou de la viande dans la cage de séjour.

2. *Programme à proportion constante.* — Les résultats sont rassemblés à la Fig. 6.

Ce type de comportement est particulièrement intéressant du fait que le sujet règle lui-même, par le rythme de son activité, la quantité des renforcements reçus.

Le L 4035 provoque, chez les Chats 13 et 14, une augmentation de l'activité, particulièrement sensible chez le Chat 14 aux doses de 2 à 6 mg. Lorsque la dose s'élève, l'activité diminue. Cette dépression aux fortes doses s'observe aussi chez le Chat 15, mais la phase d'excitation ne se marque qu'occasionnellement (à 8 mg). Les effets déprimeurs seuls se retrouvent le lendemain, mais atténués.

Ce programme révèle donc une action excitante puis dépressive du L 4035, la première n'étant cependant présente que chez deux animaux sur trois.

C. *Singes*

On a relevé, tant chez les chats que chez les rats, des effets comportementaux dans le sens d'un accroissement et dans le sens d'une diminution de l'activité conditionnée, ces deux effets opposés dépendant, d'une façon complexe, de l'individu, du programme de renforcement et de la dose. Tous deux ont été observés dans des comportements renforcés positivement par de la nourriture. Le problème se pose de

savoir si le second effet, la dépression de l'activité conditionnée, peut être considéré comme un effet comportemental direct, ou s'il n'est

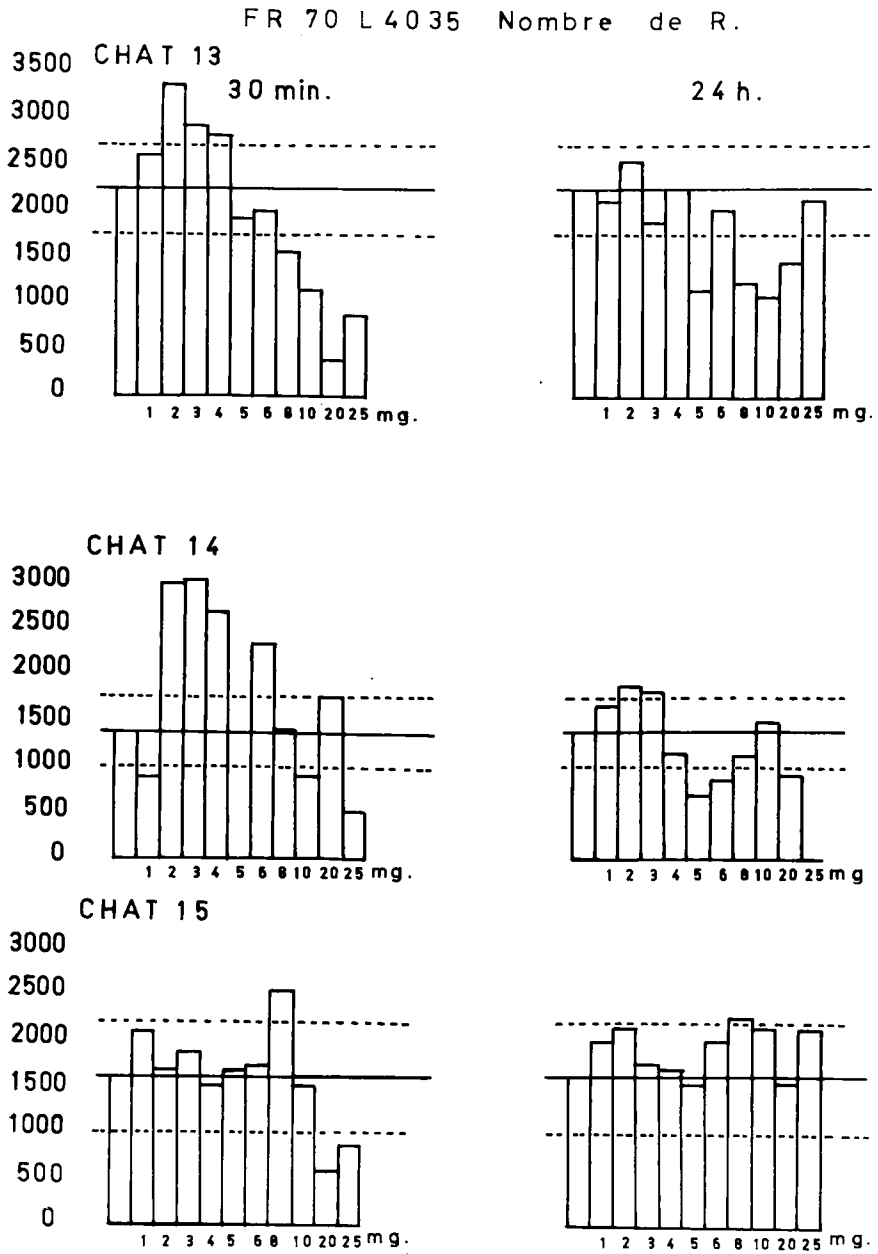


FIG. 6

Chats : programme FR. Débit de réponse sous L 4035. Voir Fig. 1, pour détails.

que la traduction de l'effet anorétique du L 4035 dans un comportement motivé par la recherche de la nourriture. Le type de conditionnement auquel ont été soumis les deux singes permet de répondre à cette question, puisqu'il s'agit d'un comportement renforcé positivement par « l'occasion d'explorer ».

Chez le singe 1, qui fournissait sans médicament de 500 à 1.000 réponses à l'heure, le L 4035 marque un effet curieux à la dose de 8 mg. L'animal installé dans la cage expérimentale, ne cesse de mordre la manette réponse lumineuse, provoquant une quantité anormalement élevée de contacts-réponses (environ 1.600 en 1 h). Il ne s'intéresse cependant pas au spectacle extérieur comme d'habitude, continuant de mordre la manette lorsque le volet est ouvert. Dans son comportement général, l'animal paraît nettement plus excité et plus agressif qu'à l'ordinaire. Il pousse de nombreux cris, s'attaque à l'expérimentateur. La dose suivante, 14 mg, induit une dépression de l'activité abaissant le nombre de réponses à 240. L'agressivité et l'excitation observées à la dose précédente sont totalement absentes. L'animal ne prend aucun des aliments qui lui sont présentés pendant plusieurs heures où il a été observé. Il en va de même à la dose de 20 mg. Au lendemain de celle-ci, l'activité conditionnée tombe pratiquement à zéro. Une semaine après, elle n'est pas revenue au niveau normal, l'animal n'émettant encore que 150 réponses environ.

Chez le singe 2, on relève aux doses de 2,5 et 6,5 mg un léger effet excitant.

II. TRAITEMENT PROLONGÉ

A. Rats

Les rats du Groupe 2 (DRL) ont été soumis à un traitement prolongé de 19 jours, à raison d'une injection quotidienne de 18 mg de L 4035, en vue de déterminer une éventuelle tolérance.

Dans aucun cas on ne relève un phénomène de tolérance. Les oscillations que l'on observe d'un jour à l'autre ne sont pas démonstratives. Nous ne parlons de tolérance, en effet, qu'en présence d'une réduction nette de l'effet initial, d'autant plus marquée que le traitement se prolonge.

B. Chats

Les Chats du Groupe FI ont été soumis à un traitement prolongé de 19 jours, à raison d'une administration quotidienne de 6 mg. Les résultats sont présentés à la Fig. 7.

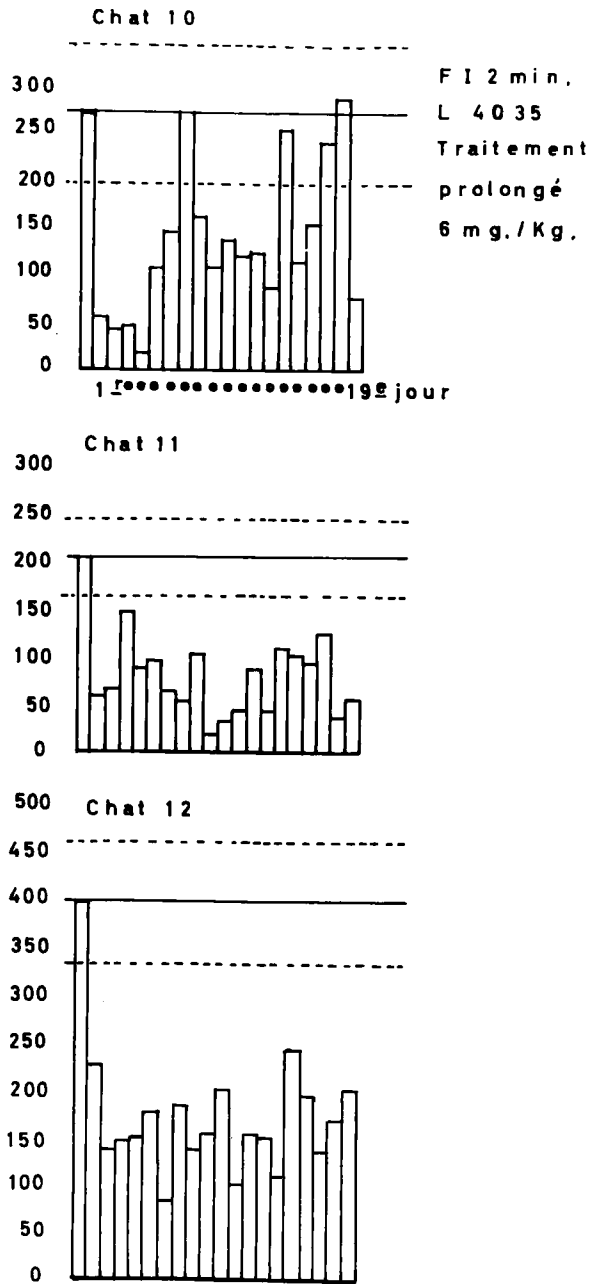


FIG. 7

Chats FI. Débit de réponse sous traitement prolongé. Chaque bloc correspond à une séance quotidienne avec 6 mg/kg de L 4035.

En début de traitement, on observe chez tous les sujets la dépression nette constatée lors de l'exploration des doses chez les chats 10 et 11 seulement. L'effet déprimeur se maintient tout au long du traitement avec des oscillations négligeables chez les chats 11 et 12. Chez le chat 10, l'activité se rapproche plus nettement de la moyenne normale, en ne l'atteignant toutefois qu'occasionnellement.

Il est difficile d'interpréter ces oscillations comme le signe d'une véritable tolérance. Il peut s'agir, plus simplement, d'une interaction entre les besoins nutritionnels de l'animal et l'effet anorexique du L 4035. On se souviendra que les sujets ne reçoivent pas de lait en dehors de la cage expérimentale. Les dépressions qui suivent, chez le chat 10, les jours où le débit est revenu à un niveau plus élevé, suffisent à écarter la notion de tolérance.

Par contre, la discrimination temporelle, moins altérée d'ailleurs au départ que lors de l'administration d'une dose identique antérieurement, s'améliore et retrouve son niveau normal en cours de traitement.

III. COMPARAISON AVEC LES PRODUITS DE RÉFÉRENCE

A. *Amphétamine*

Contrairement à ce que l'étiquette de *stimulant* laisserait attendre, l'amphétamine n'exerce pas non plus d'effets homogènes sur le comportement, ainsi que de nombreuses études l'ont démontré. Dans certains types de comportement et à certaines doses (élevées généralement) elle a des effets déprimeurs.

Comparée au L 4035, nous relevons dans l'action des deux produits certaines analogies et certaines différences que nous pouvons résumer dans les points suivants :

1. L'excitation amphétaminique est nettement plus violente que l'excitation due au L 4035. Les Figs. 8, 9 et 10 en fournissent des exemples pour des rats en programme DRL, FI et Sid. Av.

2. Dans les comportements où le débit des réponses est finement réglé, comme dans le FI (Rats), l'excitation amphétaminique s'accompagne d'une détérioration de la discrimination temporelle nettement plus marquée que celle qui accompagne l'excitation due au L 4035.

3. L'amphétamine provoque, dans certains cas, une dépression de l'activité conditionnée, analogue à celle qu'induit le L 4035.

4. On relève, dans le programme Rats VI-CER, un cas d'excitation

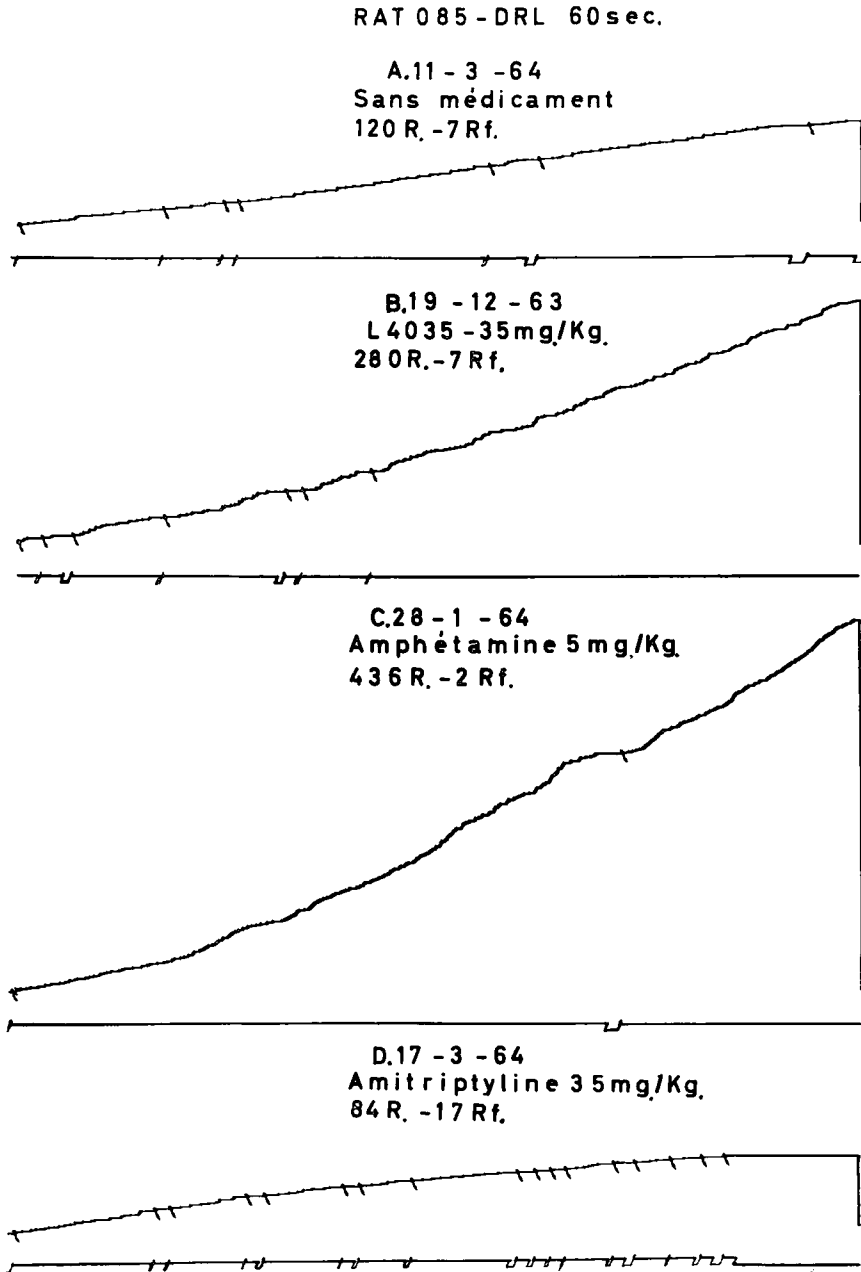


FIG. 8

Rat DRL. Comparaison de l'excitation amphotaminique et de l'excitation due au L 4035 chez un même organisme (Courbes B et C). Effet régulateur de l'amitriptyline (courbe D).

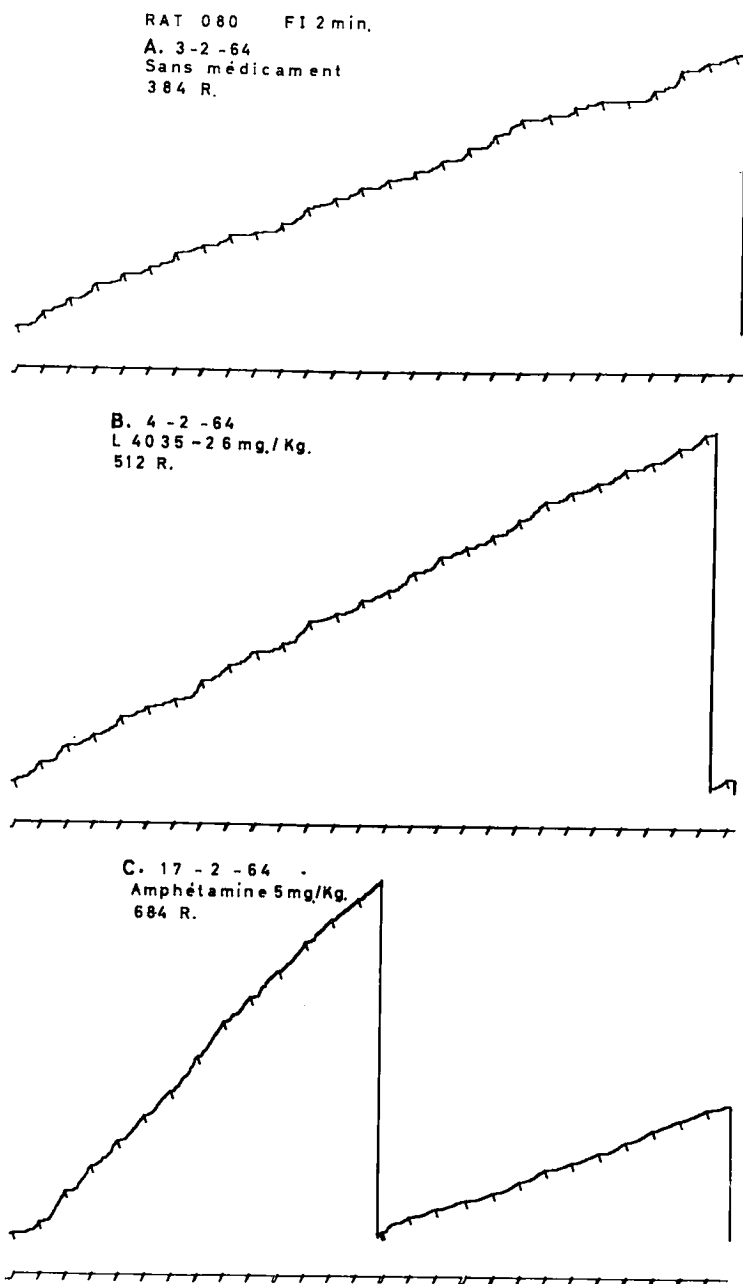


FIG. 9

Rat FI. Comparaison de l'excitation amphotaminique et de l'excitation due au L 4035 chez un même animal. Noter la disparition de la discrimination temporelle sous amphotamine.

dans lequel la suppression des réponses en présence du signal est complètement levée, un effet qu'on ne trouve pas sous L 4035.

5. Il arrive souvent que le comportement ne soit pas redevenu normal 24 h après l'administration d'amphétamine : il peut être modifié dans le même sens ou dans le sens inverse, par rapport aux effets immédiats. Ceci est analogue à ce qu'on trouve avec L 4035. On a relevé, chez un rat FI, des modifications dans le sens *excitation*, persistant plus de 12 jours après amphétamine, et exigeant que l'on calcule finalement une nouvelle ligne de base pour poursuivre l'expérience. Un tel phénomène n'a jamais été observé avec le L 4035.

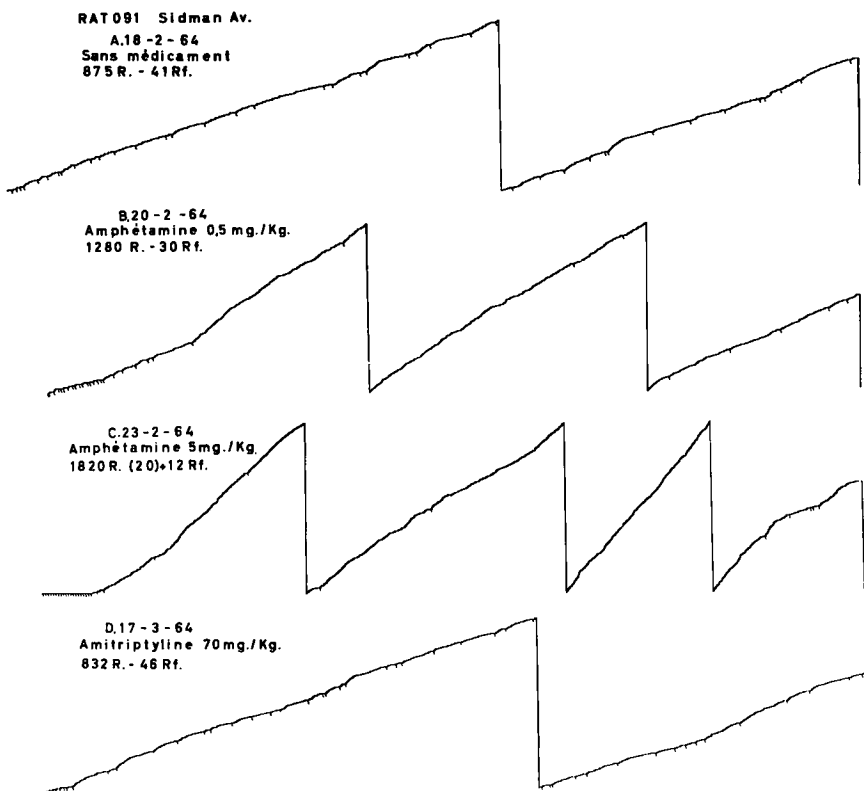


FIG. 10

Rat 091 : évitement. Effet excitant de l'amphétamine. Comportement inchangé sous amitriptyline.

6. Sans que l'on puisse parler de corrélation nette (notre expérience n'était pas conçue pour la démontrer), il semble qu'il y ait fréquemment concordance entre la réactivité au L 4035 et à l'amphétamine. S'agissant

de deux produits aux effets hétérogènes, cette concordance est de nature à retenir l'attention du pharmacologue.

B. Amitriptyline

Les effets comportementaux de l'amitriptyline ne sont pas, eux non plus, homogènes. Ils sont, qualitativement et quantitativement, plus discrets que ceux de l'amphétamine et, en cela, plus proches de ceux du L 4035.

Si, sur certains programmes, les sujets réagissent à l'amitriptyline comme ils avaient réagi au L 4035, sur d'autres, il y a dissociation nette. Nous avons ici un exemple de l'intérêt qu'il y a à étudier un

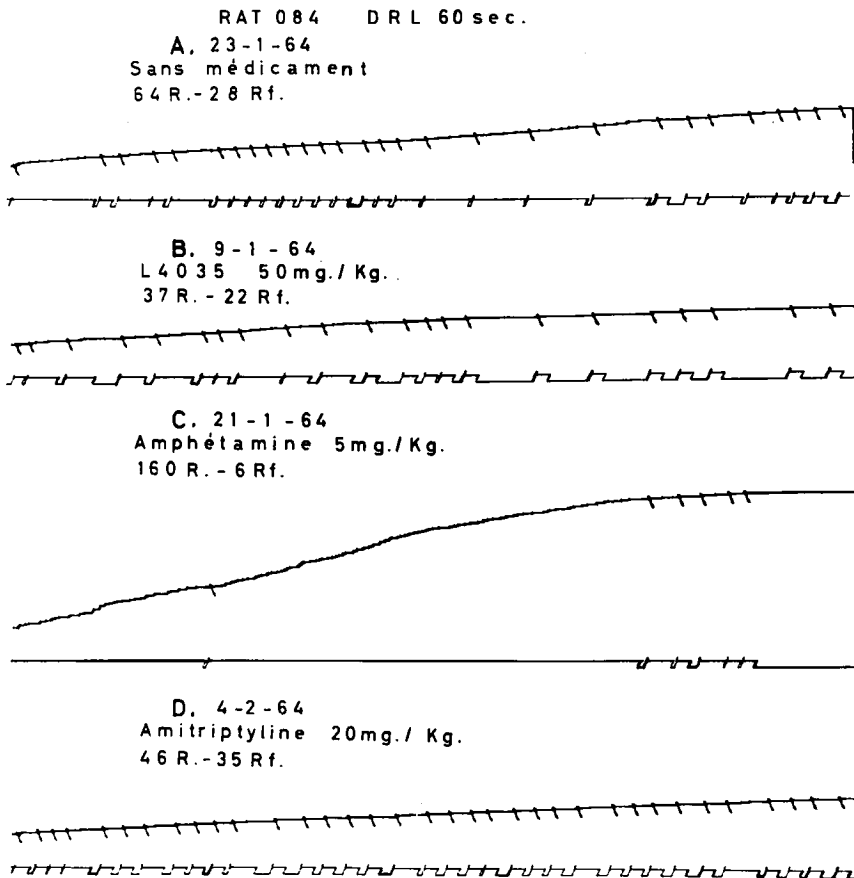


FIG. 11

Rat DRL. Comparaison des effets du L 4035, de l'amphétamine et de l'amitriptyline.

éventail de comportements différents si l'on veut opérer, sur la base des effets comportementaux, des rapprochements et des différenciations entre agents psychotropes.

1. L'amitriptyline n'a aucun effet, aux doses employées, chez certains sujets, et ceci dans divers programmes (Rat 080 (FI), Rat 083 (DRL), Chat 13 (FR)). Notons que, pour les rats du moins, il s'agit d'animaux également non-réactifs au L 4035.

2. Son effet le plus fréquent est une diminution de l'activité, généralement aussi nette que celle due au L 4035, mais moins marquée que la dépression amphétaminique. On pourra faire la comparaison pour le Rat 085, DRL, Fig. 8, et pour le Rat 084, DRL, Fig. 11.

Notons que dans les programmes FI et DRL, la diminution de l'activité se traduit par une meilleure régulation temporelle et, dans le cas du DRL, par un plus grand nombre de renforcements. Il s'agit donc de modifications positives du point de vue de l'adaptation de l'animal.

3. On observe dans quelques cas une augmentation du nombre de réponses sous amitriptyline.

DISCUSSION

1. Le L 4035 a des effets comportementaux qui sont essentiellement de deux types : excitation et dépression de l'activité conditionnée.

2. Les deux effets opposés se trouvent dans les 3 espèces étudiées : rats, chats et singes.

3. Les deux effets se retrouvent dans la plupart des programmes de renforcement étudiés. On ne rencontre, en fait, un effet homogène dans le sens de la dépression que chez les chats du Groupe FI, et quasi homogène, dans le même sens, chez les rats du groupe 3 (VI + CER).

4. Ni l'espèce, ni le type de comportement, ne semblent donc être les facteurs déterminants dans ces effets de sens opposé. Il semble qu'il faille invoquer une réactivité individuelle et, secondairement, le facteur *dose*. On trouve, en effet, dans presque tous les groupes étudiés, des sujets présentant au L 4035 l'une des réactions suivantes : excitation, dépression, absence de modification.

5. L'histoire expérimentale, psychologique ou pharmacologique, ne peut expliquer ces différences, puisque tous les rats et les singes, et une partie des chats, étaient des sujets naïfs. Au contraire, le seul groupe ayant avant l'expérience une histoire expérimentale commune,

les chats FI, est aussi le seul à présenter une réelle homogénéité de réaction au L 4035.

6. L'explication de cette action hétérogène du L 4035 ne relève donc pas ici de la psychologie, mais de la pharmacologie ou de la physiologie. On peut hypothétiquement rattacher le phénomène à des différences individuelles portant sur la prédominance des domaines adrénergique ou cholinergique.

7. Les effets comportementaux observés ne sont pas dus, pour une grande part, aux propriétés anorétiques du produit. En effet :

a) on observe un accroissement d'activité dans plusieurs programmes (DRL, FI Rats, FR Chats) renforcés par de la nourriture, accroissement que l'on ne rencontre jamais chez un animal dont la faim serait diminuée;

b) on observe l'accroissement et la dépression d'activité dans des comportements ne mettant pas en jeu de renforcement alimentaire : programme d'évitement et renforcement exploratoire chez le singe.

8. Dans de nombreux cas, le L 4035 produit des effets comportementaux qui persistent au moins 24 h. Dans certains cas, l'effet observé le lendemain de l'administration va dans le même sens que l'effet immédiat; dans d'autres, il est de sens contraire. Enfin, il arrive qu'aucun effet immédiat ne soit observé, mais qu'un effet se manifeste le lendemain.

9. L'administration chronique du produit, dans les conditions de notre expérience, ne donne lieu à aucun véritable phénomène de tolérance. Ceci vaut pour des espèces différentes (chats et rats) chez lesquelles les deux effets du produit avaient été relevés dans l'exploration des doses.

10. Comparé à un excitant et à un antidépresseur classique, le L 4035 se distingue de l'un comme de l'autre dans ses effets comportementaux. Voici comment il se situe, par rapport à ces deux produits, à quelques points de vue généraux :

a) Du point de vue de l'hétérogénéité des effets (qui se ramène en fin de compte à une réactivité individuelle), le L 4035 apparaît comme le plus hétérogène des 3 produits, l'amphétamine venant ensuite, puis l'amitriptyline.

b) Du point de vue de la grandeur de l'effet, le L 4035 se situe entre l'amphétamine et l'amitriptyline, l'effet étant le moins accusé dans le cas de ce dernier produit.

c) Du point de vue de la perturbation introduite dans la relation adaptée de l'organisme à son milieu, le L 4035 se situe également entre l'amphétamine et l'amitriptyline. L'excitation indifférenciée aussi bien que la dépression massive par lesquelles l'amphétamine manifeste ses effets bouleversent l'une et l'autre les réglages comportementaux fins. Par contre, les effets de l'amitriptyline, à l'exception de la dépression des doses élevées, vont souvent dans un sens favorable à l'adaptation. Pour le L 4035, on relève des effets des deux types.

Peut-être ce classement est-il à rapporter au fait que l'amitriptyline est une molécule dont les effets directs sont complexes, tandis que le L 4035 et l'amphétamine sont avant tout des sympathicomimétiques indirects, libérateurs de catécholamines. Les faibles différences entre ces deux derniers produits pourraient être dues à ce que la composante *stimulante centrale* de l'amphétamine est directe. L'intervention du L 4035 dans un sens ou dans l'autre serait à rapporter à ce caractère indirect, la prédominance individuelle d'un des deux systèmes neuro-végétatifs décidant de la direction de l'effet.

RÉSUMÉ

Le (N-pipéridinométhyl)-5 coumarylamide possède des propriétés psycho-stimulantes certaines.

L'exploration sur plusieurs types de comportements conditionnés et sur plusieurs espèces animales permet de situer l'activité du L 4035 par rapport à celle de l'amphétamine et de l'amitriptyline.

L'étude fait ressortir l'importance de la prédominance du tempérament adrénergique ou cholinergique de l'animal — qui est de nature à expliquer l'hétérogénéité des résultats obtenus avec les substances psycho-stimulantes.

SUMMARY

5-(N-piperidinomethyl)-coumarilamide possesses definite psycho-stimulating properties.

By investigating several types of conditioned behaviour in several animal species, the activity of L 4035 can be defined in comparison with that of amphetamine and amitriptyline.

The study brings out the importance of the predominance of the adrenergic or cholinergic temperament of animals, a factor which may explain the diversity of the results obtained with psycho-stimulating substances.

BIBLIOGRAPHIE

1. — BUTLER, R. A. et HARLOW, H. F. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 258.
2. — CHAILLET, F., CHARLIER, R., CHRISTIAENS, A. et DELTOUR, G. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1966, 164, 451.
3. — DESCAMPS, M., VANDER ELST, G. et BINON, F. *Chimie thérapeutique*, 1966, 2, 87.
4. — RICHELLE, M. *Le conditionnement opérant*. Ed. Delachaux et Niestlé, Neuchatel — Paris, 1966.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, Volume 167, Number 2.

- R. BANZIGER AND D. HANE, Evaluation of a new convulsant for anticonvulsant screening, p. 245-249.
- A. D. HAMBURGER, S. DIKSTEIN AND F. G. SULMAN, Properties of the potassium depolarized rat ileum, p. 250-259.
- R. RONCUCCI, M.-J. SIMON, G. LAMBELIN, C. GILLET, J. THIRIAUX AND N. P. BUU-HOÏ, Intestinal absorption of *p*-butoxyphenylacetylhydroxamic acid and of *p*-butoxyphenylacetamide. *In vitro* studies on different segments of rat intestine, p. 260-264.
- G. RORIVE, F. HAGEMEIJER ET E. SCHOFFENIELS, Influence de quelques substances pharmacodynamiques sur la composition ionique de la fibre musculaire lisse de l'aorte de rat, p. 265-272.
- J. R. BOISSIER, C. DUMONT ET R. RATOUIS, Propriétés pharmacologiques du pipéridinométhylcycl hexane, nouvel analeptique respiratoire, p. 273-284.
- J. LECOMTE, Au sujet de quelques propriétés pharmacologiques exercées par des dérivés ph nothiaziniques sur l'appareil cardio-vasculaire du rat, p. 285-296.
- J. ROQUEBERT, J. CANELLAS, A. DUMARTIN ET M. SABATHIÉ, Étude expérimentale comparative des effets secondaires du dextromoramide, du fentanyl et de la phénothiazine, p. 297-307.
- M. RICHELLE, G. AUSSEMS, M. J. DALLEMAGNE ET F. CHAILLET, Recherches dans la série des benzofurannes. — XXIV. Étude des effets comportementaux du (N-pipéridinométhyl)-5 coumarylamide, p. 308-333.
- A. B. H. FUNCKE, W. J. LOUWERSE, H. M. TERSTEEGE, A. F. HARMS AND W. TH. NAUTA, Pharmacology of hepzidine maleate: 4-[(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl)oxy]-1-methylpiperidine hydrogen maleate (BS 7051), p. 334-368.
- U. LÜTHI UND P. G. WASER, Verteilung und Metabolismus von ¹⁴C-Carbachol bei atropinisierten Katzen, p. 369-402.
- G. BENZI, A. CREMA AND G. M. FRIGO, Action of some antibiotics on the extra-hepatic biliary tract (I: Rifamycin SV), p. 403-412.
- Y. ABIKO AND G. ITO, The effect of propranolol on the pressor response to acetylcholine in atropinized dogs, p. 413-419.
- B. E. LEONARD AND H. S. A. SHERRATT, The pharmacology of the alkaloids from *Pithecolobium saman* (Benth.), 3. Biochemical and toxicological effects, p. 420-430.
- S. ULLBERG, H. KRISTOFFERSSON, H. FLODH AND A. HANNGREN, Placental passage and fetal accumulation of labelled vitamin B₁₂ in the mouse, p. 431-449.
- F. W. OBERST AND J. W. CROOK, Behavioral, physical, and pharmacodynamic effects of Haloperidol in dogs and monkeys, p. 450-464.
- C. T. LIU, K. L. ANDERSON, H. E. LAPE AND F. J. ROSENBERG, Effect of a ganglionic blocking agent on the orthostatic response in the rat, p. 465-472.
- O. RETTORI AND TH. J. HALEY, Peripheral versus central sites of action of ergotamine on blood flow, p. 473-478.
- BELGIAN PHYSIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL SOCIETY, p. 479.
- Y. ARNOULD, H.-A. OOMS AND J. R. M. FRANCKSON, Analysis of urinary excretion of insulin in the normal dog, p. 380-382.
- A. HOUVENAGHEL ET G. PEETERS, Influence de la bradykinine sur l'éjection du lait chez la brebis et la chèvre, p. 483-485.
- A. CESSION-FOSSION, Action des amines sympathicomimétiques sur la médullosurrénale du rat perfusée "*in vitro*", p. 486-487.
- H. BAUDUIN, Indépendance des phénomènes sécrétoires vis-à-vis de la synthèse protéique, p. 488-489.
- P. RIJLANT, La simulation analogique du système générateur électrique du cœur chez l'homme, p. 490-492.
- E. RASIO, *In vitro* permeability of rat mesentery to different molecules with a particular reference to insulin, p. 493-494.
- P. VANHOUTTE, D. CLEMENT AND I. LEUSEN, Response characteristics of isolated veins to electrical stimulation, p. 495-497.
- Author index, p. 498-502.