

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

Effet d'un traitement prolongé au chlordiazepoxide sur un conditionnement temporel chez le rat*

Par

M. RICHELLE et B. DJAHANGURI**

Avec 2 figures dans le texte

(Reçu le 14 mai 1963)

L'expérimentation psychopharmacologique relative à un médicament du système nerveux central devrait toujours comporter une analyse des effets d'un traitement prolongé. Seul ce genre de recherche peut nous éclairer sur plusieurs aspects importants de l'action médicamenteuse. Toujours se pose le problème de la tolérance et celui des propriétés toxicomanogènes éventuelles. Dans certains cas, l'action sur le comportement ne se manifeste qu'après plusieurs jours de traitement. Un phénomène de ce genre a été mis en évidence à propos de la réserpine chez le rat (BRADY, 1958). Enfin, la clinique humaine fait généralement usage des médicaments psychotropes en traitement prolongé. Si l'on espère dégager de la recherche sur l'animal certaines hypothèses utiles pour justifier les applications cliniques, il y a intérêt à étudier l'évolution d'un comportement à la suite d'administrations répétées.

Nous avons étudié, chez le rat, l'action d'un traitement prolongé au chlordiazepoxide sur un comportement conditionné, de type *operant*. Il s'agit d'un comportement renforcé positivement, de façon intermittente, selon un programme de renforcement à composante temporelle. La réponse de l'animal n'est renforcée que si un certain délai, de durée fixe, s'est écoulé depuis le renforcement précédent. Des recherches antérieures avaient montré la sensibilité de ce comportement à l'action du chlordiazepoxide (RICHELLE et al., 1962).

Méthode

Sujets. Six rats (3 mâles et 3 femelles), de souche Grand Wistar, ont été utilisés. Ils étaient âgés d'environ 4 mois au début de l'expérience, et pesaient de 200 à 230 grammes. Ils n'avaient jamais auparavant servi de sujet d'expérience. Ils vivent, dans l'animalerie, en cage individuelle (30 × 20 × 20 cm), où ils reçoivent de l'eau à volonté et une ration quotidienne de nourriture sèche.

* Le chlordiazepoxide (Librium) a été gracieusement fourni par la firme Roche.

** Boursier du Gouvernement belge — Unesco. Adresse actuelle: Faculté de Médecine, Dept. de Méd. expérimentale et Pharmacologie (Prof. N. GUITI), Université de Téhéran, Iran.

Appareils. Le dispositif expérimental est une cage de Skinner de type classique, logée dans un compartiment assurant un isolement visuel total et un isolement sonore partiel. Un ventilateur renouvelle l'air tout en produisant un fond sonore continu qui masque les bruits extérieurs. La cage est équipée d'un levier-réponse, actionnant un mini-rupteur, et d'un récipient destiné à recevoir le renforcement (lait condensé sucré dilué, 1 partie lait/1 partie eau). Celui-ci est délivré par une vanne électromagnétique à débit contrôlé. Les opérations expérimentales sont entièrement automatisées à l'aide d'un circuit de relais. Les événements expérimentaux, réponses et renforcements, sont enregistrés sur papier sous forme de courbe cumulative, et sur une série de compteurs d'impulsions. Les unités de commande et d'enregistrement sont situées en dehors de la salle d'expérience, de sorte qu'aucun dé clic ne puisse servir de signal aux sujets.

Programme expérimental. Les sujets sont entraînés à pousser sur le levier-réponse pour obtenir un renforcement. Après une période d'apprentissage au cours de laquelle chaque réponse est renforcée, ils sont amenés progressivement (20 séances) sous contrôle d'un programme de renforcement à intervalle fixe de deux minutes, ou FI 2 (FERSTER et SKINNER, 1957). Dans ce programme, une réponse n'est renforcée que si elle est émise 2 minutes au moins après le renforcement précédent. Les réponses émises dans l'intervalle sont superflues.

L'intervalle est divisé en 8 tranches de 15 secondes. Huit compteurs d'impulsions enregistrent les réponses, chacun d'entre eux recevant, par l'intermédiaire d'un sélecteur rotatif, les réponses émises dans une des 8 tranches de temps. Les séances expérimentales étant d'une durée d'une heure, le cycle temporel se répète normalement 30 fois, et les compteurs totalisent les réponses émises dans leur tranche de temps respective pour l'ensemble de la séance.

Les séances expérimentales ont lieu cinq jours par semaine. Le comportement en FI 2 est stabilisé au cours de 20 à 25 séances. Ensuite débutent les tests pharmacologiques. Le chlordiazepoxide est injecté par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'entrée en cage expérimentale. La dose est mise en solution dans 1 ml de sérum physiologique au moment de l'injection.

Les sujets sont soumis à une première série de tests en vue d'explorer l'effet de différentes doses. Au cours de huit séances consécutives, la dose est portée de 1 à 8 mg (5 à 40 mg/kg environ) par échelons de 1 mg. On procède ensuite au traitement prolongé: la dose de 6 mg (30 mg/kg) est injectée avant chacune des 35 séances suivantes. Cette dose a été choisie en raison de la régularité de ses effets sur le comportement de tous les sujets.

Tel. 041/56 20 27. - Fax 041/56 29 44

UNITE DE DOCUMENTATION
Université de Liège, B-32

Sciences de l'Éducation

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

Psychologie

UDPSY-12
1 64-003
0 date publication
63 > 64

En fin d'expérience, trois séances-contrôles ont lieu sans chlordiazepoxide; trois des sujets reçoivent néanmoins une injection de sérum physiologique (1 ml), en vue de détecter, par comparaison avec les autres animaux, un éventuel conditionnement à l'injection comme telle.

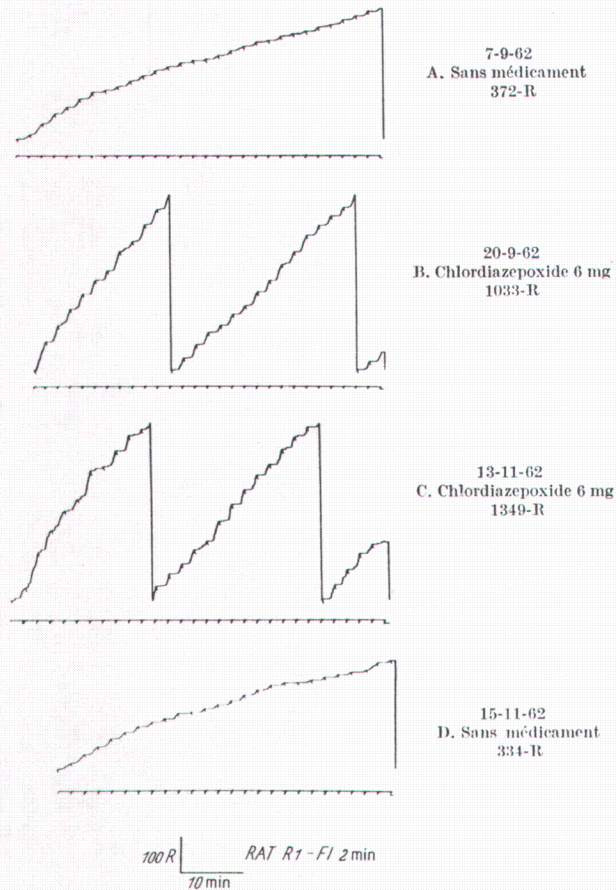


Fig. 1. Courbes cumulatives des réponses du rat R1 avant traitement (A), en début (B) et en fin (C) de traitement, et au lendemain du traitement (D). Les réponses sont cumulées sur l'ordonnée. La plume revient à la ligne de base après 500 réponses. Les traits obliques coupant la courbe cumulative indiquent les renforcements. Les traits coupant le tracé horizontal indiquent la fin du délai de 2 minutes

Résultats

L'analyse porte sur les résultats individuels, chaque animal se servant à lui-même de contrôle. Cette technique s'impose dans la recherche d'un effet de tolérance où il faut s'attendre à des susceptibilités indivi-

duelles très variables. En confondant dans un même traitement statistique les résultats de plusieurs sujets, on risquerait de masquer le phénomène recherché.

Pour chaque rat, on a retenu, en vue des calculs statistiques:

1) les dix dernières séances de la période de stabilisation sans médicament;

2) les dix premières séances de la période de traitement prolongé avec 6 mg de chlordiazepoxide;

3) les dix dernières séances de la même période.

Pour chacun de ces ensembles de dix séances, on a calculé:

a) la moyenne par séance du nombre total de réponses émises et la déviation standard (σ);

b) les moyennes du nombre de réponses émises dans chacune des huit tranches successives de 15 secondes. Sur la base de ces valeurs moyennes, on a calculé le pourcentage de réponses émises dans chaque tranche de temps par rapport au total des réponses. On obtient ainsi une distribution des proportions de réponses dans les huit phases de l'intervalle, propre à mettre en évidence la qualité de la discrimination temporelle.

I. Résultats obtenus sans médicament

Le programme de renforcement FI 2 engendre, à l'état normal, un comportement caractéristique illustré par la courbe cumulative A de la Fig. 1. L'animal a acquis spontanément une discrimination temporelle: il cesse de répondre pendant un certain temps après avoir reçu un renforcement; quand la fin de l'intervalle approche, il répond à nouveau, à un rythme de plus en plus rapide, portant ainsi au maximum ses chances d'obtenir le prochain renforcement dès que le délai de 2 minutes sera écoulé. La pause initiale apparaît dans la partie horizontale de la courbe suivant chaque renforcement

Tableau 1
Nombre de réponses. Moyennes par séance, calculées sur 10 séances

Rat	N	C 1	C 2
R 1	397 (83)	1.205	1.300
R 2	186 (113)	899	1.367
R 3	257 (107)	1.383	1.317
R 4	105 (57)	494	412
R 6	226 (26)	530	1.098
R 8	420 (138)	1.236	889

N = normal, comportement stabilisé sans médicament; entre parenthèses: les σ . C 1 = traitement au chlordiazepoxide, 6 mg par jour, 10 premières séances. C 2 = idem, 10 dernières séances.

Les déviations standards, σ , des distributions sont inscrites entre parenthèses. Elles fournissent un indice de la variabilité intraindividuelle d'une séance à l'autre.

La distribution des réponses dans l'intervalle est représentée graphiquement à la Fig. 2, sous forme d'histogrammes. La rangée supérieure concerne les résultats sans médicament. Chaque histogramme comporte 8 blocs, dont la hauteur correspond au pourcentage de réponses émises dans la tranche de temps considérée. On voit que les réponses se massent

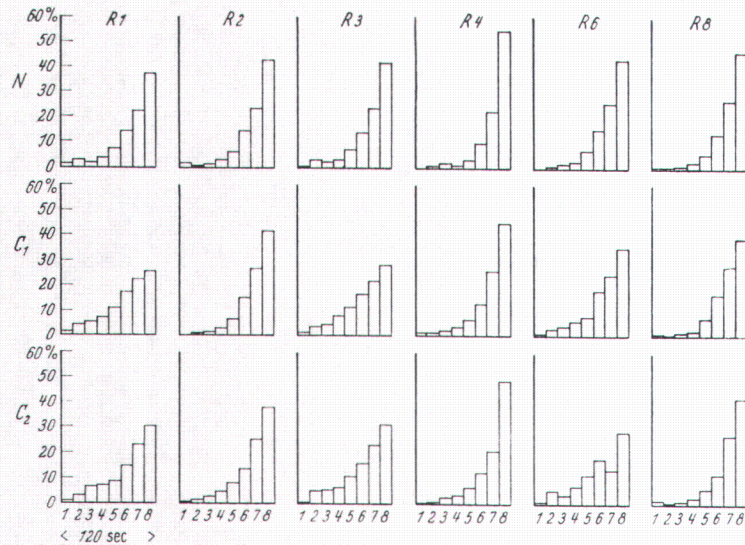


Fig. 2. Histogrammes montrant, pour chaque rat, la répartition moyenne des réponses dans l'intervalle de 2 minutes. Chaque bloc indique la proportion de réponses (en %) émises dans la tranche de 15 secondes correspondante. N: sans médicament, 10 derniers jours de la période de stabilisation; C 1: traitement au chlordiazepoxide, début; C 2: traitement, fin

dans la partie droite de l'histogramme, c'est-à-dire à la fin de l'intervalle. Chaque rat a développé une discrimination temporelle plus ou moins affinée.

II. Résultats obtenus après administration de chlordiazepoxide

Les résultats de la première série de tests pharmacologiques, visant à explorer la gamme des doses de 1 à 8 mg, confirment les constatations faites antérieurement sur le chat et sur le rat (RICHELLE, 1962; RICHELLE et al., 1962). Le chlordiazepoxide provoque un accroissement marqué de l'activité conditionnée et une perturbation de la discrimination temporelle. Ce double effet apparaît nettement chez un des sujets à la dose de 1 mg (R 1), chez les autres à la dose de 3 mg. Il est plus prononcé encore à la dose de 6 mg. Au-delà de 6 mg, on observe chez certains sujets une diminution d'activité qui semble due, comme les expériences antérieures l'ont suggéré, non à l'effet «tranquillisant», mais à l'effet ataxique du produit.

Les nombres moyens de réponses par séance au début et à la fin du traitement sont portés au Tableau 1, colonnes centrale et de droite. Sous l'influence du chlordiazepoxide, l'activité normale se multiplie par un coefficient allant de 2.3 à 5.3 selon les rats, pour les dix premières séances, de 2.1 à 7.3 pour les dix dernières (Tableau 2, A). L'ampleur de l'augmentation doit s'interpréter en fonction de la variabilité intra-individuelle, mesurée par la déviation standard de la distribution des résultats enregistrés au cours des dix dernières séances sans médicament.

L'écart entre les moyennes obtenues sous l'influence du médicament et la moyenne qui nous sert de contrôle, peut être exprimé en σ . Les valeurs ainsi calculées sont portées au Tableau 2, B. L'écart va de 5.9 à 11.7 σ pour la première partie du traitement, de 3.4 à 33.5 σ pour la dernière partie. On observera que certains sujets (R 1, R 6) dont l'accroissement d'activité paraissait, en valeurs absolues, relativement moins marqué, accusent en réalité une modification beaucoup plus prononcée du comportement si l'on tient compte de leur stabilité antérieure.

Tableau 2. Indices de l'accroissement de l'activité sous l'action du médicament, par rapport à la moyenne «Normal»

Rat	A		B	
	C 1	C 2	C 1	C 2
R 1	3	3.2	10.9	10.8
R 2	4.8	7.3	6.3	10.4
R 3	5.3	5.1	10.5	9.9
R 4	4.7	4	6.8	5.4
R 6	2.3	4.8	11.7	33.5
R 8	2.9	2.1	5.9	3.4

A: Coefficient de multiplication de l'activité ou rapport Moyenne chlordiazepoxide/Moyenne Normal. B: Ecart entre moyennes Normal et Chlordiazepoxide en σ de la distribution Normal. C 1 = 10 premières séances du traitement; C 2 = 10 dernières séances.

Les résultats enregistrés pendant le traitement sont significativement différents des résultats obtenus sans médicament. Les valeurs du t de STUDENT sont données au Tableau 3.

Les différences entre les moyennes des dix premières et des dix dernières séances du traitement prolongé fournissent des indications sur l'effet de celui-ci. Chez 3 sujets (R 1, R 3 et R 4), la légère augmentation ou diminution du nombre de réponses ne peut être considérée comme significative (voir valeurs du t au Tableau 3). Chez deux sujets (R 2 et R 6), l'accroissement d'activité est allé en s'accroissant de façon très significative. Chez l'un, enfin, (R 8), on constate une diminution significative qui est encore loin, cependant, de ramener l'activité à son niveau normal. Des exemples de comportement modifié par le chlordiazepoxide, en début et en fin de traitement, sont fournis à la Fig. 1, courbes B et C.

L'effet perturbant du médicament sur la discrimination temporelle ressort d'une comparaison des histogrammes de la Fig. 2. La seconde

rangée (horizontalement) donne les distributions des pourcentages de réponses dans les 8 tranches de l'intervalle en début de traitement. La proportion des réponses émises en fin d'intervalle est réduite, de façon plus ou moins marquée, par rapport à ce qu'elle était pendant la période de contrôle précédant le traitement (première rangée d'histogrammes). Chez le rat R 2, la discrimination temporelle ne semble pas affectée à ce stade. Il faut se souvenir que les dix premières séances de traitement à la dose de 6 mg (sur lesquelles ces histogrammes sont fondés) viennent après huit séances d'exploration des doses. Une

Tableau 3. Signification des différences entre résultats normaux et sous médicament

Rat	N × C 1	N × C 2	C 1 × C 2
R 1	29.8***	11.2***	0.8 NS
R 2	30.6***	16.3***	4.7***
R 3	12.5***	7.1***	0.4 NS
R 4	6.4***	3.6**	0.8 NS
R 6	3.8**	14.1***	5.7***
R 8	9.1***	3.5**	2.4*

Valeurs du *t* de STUDENT pour les différences entre moyennes *Normal* et *chlordiazepoxide-début* (N × C1), *Normal* et *chlordiazepoxide-fin* (N × C2), *chlordiazepoxide-début* et *chlordiazepoxide-fin* (C1 × C2). Degré de signification: * *P* = 0,05; ** *P* = 0,01; *** *P* = 0,001; NS = non significatif.

La comparaison entre les histogrammes de la seconde et de la troisième rangée (Fig. 2) permet d'apprécier l'évolution de l'effet. Chez quatre rats, la discrimination s'est améliorée en cours de traitement, sans cependant atteindre sa qualité initiale. Chez deux rats, R 2 et R 6, elle a continué de se détériorer, de façon discrète dans le premier cas, prononcée dans le second. Ces deux animaux sont précisément ceux qui ont manifesté une augmentation significative de l'activité entre le début et la fin du traitement.

L'interruption du traitement ramène immédiatement l'activité à son niveau normal, la discrimination temporelle restant cependant légèrement altérée chez certains sujets. La courbe D, Fig. 1, fournit un exemple du résultat obtenu au lendemain de la dernière administration de chlordiazepoxide. Aucun effet particulier n'est lié à l'injection de sérum physiologique. Les trois animaux soumis à ce contrôle n'ont donc pas été conditionnés à l'injection comme telle.

recherche antérieure avait montré que la détérioration de la discrimination temporelle peut déjà se corriger au cours d'une courte série de séances expérimentales, en dépit de l'accroissement des doses (RICHELLE et al., 1962). L'examen de nos résultats dans la phase d'exploration des doses confirme cette constatation. Chez le rat R 2, la discrimination temporelle est nettement altérée avec la dose de 3 mg. Elle revient pratiquement à la normale dès les premières séances du traitement prolongé.

La comparaison entre les

Discussion

L'accroissement d'activité dû au chlordiazepoxide, dans des conditionnements opérants à renforcement positif, avait été démontré, pour des programmes à intervalle fixe, par RICHELLE (1962), chez le chat, RICHELLE et al. (1962) chez le rat, COOK et KELLEHER (1962) chez le singe; pour des programmes à intervalle variable, par GELLER et al. (1962); pour des programmes faisant de l'espacement des réponses la condition du renforcement — *DRL schedule* — par RICHELLE et al. (1962). Nos résultats confirment ces données, qui mettent en question, une fois de plus, la classification grossière des médicaments du SNC en tranquillisants et stimulants, et invitent à rechercher, par une analyse de leurs modalités d'action sur des comportements aussi divers et nombreux que possible, des critères de classification plus nuancés.

Le traitement prolongé, dans les conditions de notre expérience, ne met pas nettement en évidence une tolérance au chlordiazepoxide. Chez cinq des sujets, l'accroissement d'activité persiste, et même s'accroît dans deux cas. Un seul animal présente une diminution d'activité, relativement à l'accroissement initial dû au médicament. Ce phénomène pourrait s'interpréter comme un effet de tolérance. Un second signe pourrait s'expliquer de la même façon: l'amélioration de la discrimination temporelle du début à la fin du traitement. Ici encore, cependant, le phénomène n'est pas général, on le constate dans quatre cas sur six. Il faudrait donc invoquer, si l'on retient l'hypothèse d'une tolérance, une susceptibilité individuelle rendant compte des réactions différentes au traitement prolongé. D'autre part, l'atténuation progressive de l'action comportementale d'un médicament peut traduire un réajustement de l'organisme aux conditions de son milieu. Cette réadaptation neutraliserait, partiellement ou totalement, l'effet de l'agent pharmacologique dans le comportement envisagé — sans qu'il y ait nécessairement transfert à d'autres comportements —. L'interaction entre l'organisme et son milieu au cours des séances expérimentales jouerait ici un rôle causal plus décisif, dans le phénomène observé, que la seule répétition de l'injection médicamenteuse. Cette hypothèse rejoint celle des mécanismes correcteurs discutée par DEWS (1962). Dès lors, les deux signes relevés ci-dessus en faveur d'un effet de tolérance devraient s'interpréter non en fonction d'une susceptibilité individuelle au médicament mais de différences individuelles dans l'interaction organisme-milieu.

Quelles qu'en soient les causes, les rares effets de tolérance au chlordiazepoxide que nous objectivons au niveau comportemental ne constituent pas un phénomène homogène: ils ne s'observent que chez certains sujets et dans certains aspects seulement du comportement étudié (discrimination temporelle dissociée de l'accroissement d'activité).

Cette constatation ne peut surprendre, car on sait que la tolérance, telle que la définit la pharmacologie classique, n'est généralement pas globale: elle intéresse certains des effets d'un produit, les autres demeurant inchangés malgré la répétition du traitement.

Summary

Six rats were trained to press a lever for food in a Skinner-box, on a fixed-interval schedule of reinforcement (F I 2 min.). The effects of various doses of chlordiazepoxide (1 to 8 mg, i.p.) on their behavior was studied. Then, each animal underwent a series of 35 daily experimental sessions with 6 mg of the drug. Chlordiazepoxide induced an increase of conditioned activity and a disruption of the temporal discrimination characterizing the behavior in the F I schedule. The first of these effects persisted, in most subjects, throughout the treatment, while the second was attenuated. No clear-cut effect of tolerance is shown, in the experimental conditions used, at the behavioral level. Results are discussed with reference to the complexity of the concept of tolerance, especially when behavioral data are involved.

Bibliographie

- BRADY, J. V.: A comparative approach to the evaluation of drug effects upon affective behavior. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **64**, 632—643 (1956).
- COOK, L., and R. T. KELLEHER: Drug effects on the behavior of animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **96**, 315—335 (1962).
- DEWS, P. B.: Psychopharmacology. In: A. J. BACHRACH, Experimental foundations of clinical psychology. New York: Basic Books 1962.
- FERSTER, C., and B. F. SKINNER: Schedules of reinforcement. New York: Appleton-Century Crofts 1957.
- GELLER, I., J. KULAK and J. SEIFTER: The effects of chlordiazepoxide and chlorpromazine on a punishment discrimination. *Psychopharmacologia (Berl.)* **3**, 374—385 (1962).
- RICHELLE, M.: Action du chlordiazepoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le chat. *Arch. int. Pharmacodyn.* **140**, 434—449 (1962).
- B. XHENSEVAL, O. FONTAINE and L. THONE: Action of chlordiazepoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharmacol.* **1**, 381—391 (1962).

Dr. M. RICHELLE, Service de Psychologie, Université de Liège, Belgique

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Hemmung nociceptiver und bedingter Reaktionen durch Cholinomimetica im Vergleich mit der Wirkung anderer zentral angreifender Substanzen*

Von

ALBERT HERZ und F. YACOB

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Juni 1963)

Arecolin hebt im gleichen Dosenbereich, in dem es bedingte Reaktionen hemmt, auch die Schmerzreaktion auf (HERZ 1962). Nachdem bei verschiedenen anderen Cholinomimetica und Cholinesterasegiften ebenfalls über eine Hemmung bedingter Reaktionen (FUNDERBURK u. CASE, PFEIFFER u. JENNEY) und nociceptiver Reaktionen (CHEN, LENKE u. a.) berichtet wurde, erhob sich die Frage nach einem Zusammenhang beider Wirkungen. Obwohl über die Beeinflussung jeder dieser beiden Reaktionen durch verschiedenste zentral angreifende Substanzen eine Fülle von Daten vorliegt, sind die Beziehungen zwischen beiden Formen reaktiven Verhaltens bisher wenig untersucht worden. Dies trifft auch für die hier besonders interessierenden Neuroplegica und Analgetica zu. Ihre Wirkungsspektren überschneiden sich. Phenothiazine sind auch in Analgesietests wirksam und Analgetica hemmen die bedingte Fluchtreaktion. Die vorliegenden vergleichenden Untersuchungen über die Wirksamkeit von Cholinomimetica und einer Reihe weiterer zentral angreifender Pharmaka sollten der Abklärung möglicher Zusammenhänge zwischen beiden Reaktionen dienen und im weiteren auch einen Beitrag zur Frage ihrer Spezifität und des Mechanismus ihrer Beeinflussung liefern.

Methodik

Für die Versuche wurden männliche Ratten (Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 250—500 g verwendet. Den Tieren war vor Beginn der Versuche eine *bedingte Fluchtreaktion* (Stabsprungtest nach COOK u. WEIDLEY) eingeübt worden. Bedingter Reiz war ein Summertönen. Wenn sein Ertönen nicht binnen 5 sec mit einem Sprung an die Stange beantwortet war, folgten als unbedingter Reiz elektrische Schläge vom Boden des Käfigs. War die Stange nach 30 sec nicht erklettert, so wurde

* Vorläufiger Bericht auf dem III. Kongreß des Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, München, September 1962.