

1010

63-003

Psychologie expérimentale et psychopharmacologie

par M. RICHELLE

Université de Liège. Service de Psychologie (Prof. J. Paulus)
et Institut de Thérapeutique expérimentale (Prof. M. J. Dallemagne)

Les médicaments du système nerveux central (SNC) affectent le comportement. Très souvent, les symptômes que le clinicien cherche à réduire par leur usage sont des symptômes comportementaux dont le substrat physiologique est inconnu : il s'agira, par exemple,

d'agitation, d'anxiété, de délires, d'états dépressifs, etc... Il est donc naturel que l'étude expérimentale de ces médicaments, préalable ou parallèle à leur emploi clinique, fasse une large place à l'analyse du comportement. Décrire et comprendre leurs modes d'action

implique une étude comportementale. De là est née une science qui s'est développée rapidement dans les quinze dernières années, la *psychopharmacologie expérimentale*. Elle emprunte ses techniques à la psychologie expérimentale, et les combine avec les démarches du pharmacologiste. Elle confronte ses résultats à ceux de la neurophysiologie, de la neurochimie et de la clinique.

Nous voudrions donner ici un aperçu des méthodes d'analyse du comportement animal les plus couramment employées en psychopharmacologie et des problèmes qu'elles posent à l'expérimentateur. La psychopharmacologie est une science jeune, et encore très chaotique. Ses données n'apparaissent simples que si on les interprète de façon simpliste. A l'efficiencie des chimistes qui lui livrent sans cesse de nouvelles molécules, elle ne peut opposer que des méthodes encore très fragmentaires et des concepts interprétatifs encore très maladroits. De plus, quand les méthodes seraient entièrement satisfaisantes, les faits ne se recueillent, en psychologie, qu'au prix de recherches de longue durée, à cause de l'importance de la dimension temporelle dans les phénomènes de comportement.

L'état de nos connaissances sur les médicaments psychotropes est bien reflété par la difficulté d'opérer un classement cohérent. Les auteurs américains s'en tiennent généralement à l'opposition des deux vastes groupes de « *tranquillizers* » et « *antidepressives* », reconnaissant que, pour certains produits, la frontière est mal tracée et qu'on peut à peine parler d'un classement lorsqu'on rassemble aussi grossièrement des drogues dont les effets sont extrêmement divers. Berger (3) propose de s'en tenir à une classification des tranquillisants selon leurs structures chimiques : le critère est objectif, ne préjuge en rien des modes d'action et permet d'éviter les désavantages d'une systématisation prématurée. L'École française a proposé un classement plus systématique, qui se veut fondé à la fois sur les faits cliniques et sur les données expérimentales neurophysiologiques et psychophysiologiques. Delay et Denicker (7) opposent psycholeptiques et psychoanaleptiques (ou stimulants). Parmi les premiers, ils distinguent les neuroleptiques (phénothiazines, alcaloïdes de la Rauwolfia, butyrophénones) et les tranquilli-

sants (hydroxyzine, méprobamate, chlordiazepoxide, etc...). En fait, la classe des tranquillisants est très hétérogène, et comprend tout ce qui n'entre pas dans celle des neuroleptiques. Ceux-ci sont rassemblés sur la base de cinq critères (qui ne sont évidemment pas indépendants) : état d'indifférence psychomotrice spéciale, avec action sédatrice puissante sans effet narcotique; action efficace sur l'agitation, l'excitation, l'agressivité; action efficace sur les troubles psychotiques aigus et chroniques; syndromes diencéphaliques et extrapyramidaux; localisation essentiellement sous-corticale du mécanisme d'action. Parmi les faits expérimentaux sur lesquels Delay s'appuie pour établir les deux premiers critères, nous trouvons certains tests de comportement sur l'animal, notamment la suppression de la réaction conditionnée d'évitement et la réduction de l'agressivité chez certaines espèces. Nous sommes loin cependant de pouvoir interpréter aussi simplement ces tests comportementaux. Nous voudrions, au cours d'une brève analyse des méthodes, souligner les problèmes soulevés par chacune d'elles, problèmes qui, dans l'état actuel de notre information, imposent infiniment de nuance dans l'utilisation des tests comportementaux en vue d'une classification.

Nous distinguerons quatre groupes de comportements couramment utilisés par les psychopharmacologistes.

1. — Les comportements instinctifs spécifiques.

Certaines espèces animales présentent des comportements instinctifs particuliers susceptibles de modifications par des drogues psychotropes. Ainsi, le tissage de la toile chez l'araignée subit des changements de proportions, puis, à fortes doses, des désorganisations graves sous l'effet de nombreux agents pharmacologiques (chlorpromazine, mescaline, nembutal, etc...) (Witt, 24). Certaines variétés de souris présentent, sous l'action de stimulations auditives situées dans une certaine marge d'intensité et de fréquence, des crises audigènes fréquemment employées pour étudier les anticonvulsivants.

Les comportements agressifs sont souvent exploités. Le mâle du *Betta splendens*, poisson

siamois combattant, prend des colorations rouges en présence d'un autre mâle, puis l'attaque brutalement. Changement de coloration et conduite agressive disparaissent sous l'action de certains neuroleptiques, notamment la chlorpromazine (Walaszek et Abood, 23).

Dans une colonie de rats blancs, un certain pourcentage d'animaux — nettement plus élevé chez les mâles que chez les femelles — présentent un comportement agressif caractéristique à l'égard de la souris blanche. L'animal tue toute souris placée dans sa cage. Un rat non-tueur ne tue jamais la souris, même s'il est affamé. Parmi plus de cent psycholeptiques classiques ou nouveaux explorés par Karli (12, 13) et par Janssen *et al.* (11), aucun — à l'exception, selon Karli, de l'hydroxyzine — ne supprime le comportement agressif, si ce n'est à des doses où l'effet sur l'agressivité n'est que secondaire à une détérioration grave du système moteur.

Il faut mettre en doute la validité de ces tests en psychopharmacologie, en raison de leur difficulté d'interprétation. On connaît trop mal la psychophysiologie de ces comportements limités à une espèce, voire à une variété ou à une proportion de sujets au sein d'une variété, pour que l'observation de l'effet d'un médicament nous instruisse beaucoup sur ses modes d'action. On ne peut non plus, sur la foi de tels tests, conclure à l'action « anti-agressivité » d'un produit. En effet, la chlorpromazine, par exemple, est « anti-agressive » par référence au comportement du *Betta splendens*, mais ne l'est pas par référence au rat tueur. Il n'y a aucune raison de donner plus de poids à l'une qu'à l'autre de ces actions. En fait, la notion d'agressivité est inappropriée : il n'est légitime et utile de parler que de *comportements agressifs*, objectivement définis par leurs caractères particuliers et leurs agents déclenchants chez telle espèce déterminée.

2. — L'activité générale spontanée

La mesure de l'activité spontanée est devenue un test courant en psychopharmacologie. Comme l'activité d'un animal présente d'importantes variations au cours d'une journée, il est essentiel d'obtenir des enregistrements prolongés. Plusieurs chercheurs ont mis au point des techniques d'enregistrement auto-

matique de l'activité soit de groupes d'animaux (généralement des souris), soit de sujets individuels (rats et chiens notamment). Un des procédés les plus satisfaisants est dû à Desmarez (8).

Sans contester l'intérêt de cette technique au stade d'une exploration initiale, il convient de faire à son propos quelques remarques. En premier lieu, il paraît un peu simpliste de conclure de la réduction d'activité à la propriété « tranquillisante » d'un produit, à moins de définir les tranquillisants par la réduction de l'activité. Une réduction de l'activité peut avoir une infinité de causes : elle peut résulter d'un abaissement du tonus musculaire, d'une action hypnotique, d'une incoordination motrice centrale, pour ne citer que quelques possibilités.

L'interprétation apparaît encore plus délicate quand on sait qu'un même produit peut provoquer une réduction de l'activité générale et cependant entraîner un accroissement considérable de certaines formes d'activités conditionnées. On peut conditionner un animal à produire une réponse définie pour obtenir de la nourriture ou tout autre *renforcement* adéquat. Le chlordiazepoxide est un dépressur de l'activité générale spontanée. Mais des chats et des rats entraînés à presser sur une pédale pour obtenir de la nourriture selon un programme de renforcement où la réponse n'est récompensée que de deux en deux minutes, multiplient par cinq ou six le nombre de leurs réponses sous l'action du chlordiazepoxide. De trois cents réponses à l'heure, tel animal passera à plus de deux mille, sans qu'il s'ensuive plus de renforcements puisque les réponses ne sont renforcées qu'à intervalles fixes de deux minutes (Richelle, 19; Richelle *et al.* 20). Un effet similaire peut être mis en évidence avec le méprobamate. A quelle forme d'activité allons-nous attacher le plus d'importance dans la caractérisation d'un produit? On peut raisonnablement penser que des situations comportementales plus nuancées mèneront plus probablement à la découverte de critères de classification valables. En tout état de cause, la remarque faite plus haut à propos de l'agressivité s'impose ici. Parler d'*activité* sans spécifier de quel type d'activité il s'agit, dans quelles conditions de milieu elle se déroule et de quelle façon elle est mesurée, c'est réintroduire

en psychopharmacologie moderne des concepts relevant d'une psychologie des facultés depuis longtemps abandonnée dans les sciences du comportement.

3. — Analogues de comportements pathologiques humains

Un effort très considérable a été fait, depuis un demi-siècle, dans les laboratoires de psychologie pour analyser chez l'animal des conduites à composantes émotionnelles ou conflictuelles auxquelles on pourrait comparer les troubles psychiques humains. Les médicaments psychotropes visant essentiellement au traitement de tels troubles, il était naturel que les méthodes développées soient utilisées comme tests psychopharmacologiques. Voici quelques exemples de méthodes classiques.

a) *Le conditionnement d'évitement.* — Un stimulus externe constitue le signal d'une stimulation aversive, généralement un choc électrique; une réponse de l'animal, définie selon le dispositif employé, lui permet de se soustraire anticipativement au choc (exemples de réponses : sauter dans un compartiment voisin, appuyer sur une pédale, grimper à un bâton). Un type particulier d'évitement, imaginé par Sidman (21), présente un grand intérêt parce que l'on conditionne l'animal sans recourir à un signal externe. Le sujet placé dans une classique cage de Skinner, avec grille électrique et une pédale-réponse, reçoit, à intervalles réguliers, un choc électrique. S'il pousse sur la pédale, il postpose d'un certain délai le choc suivant. S'il ne cesse de répondre à des intervalles suffisamment courts, il peut donc éviter indéfiniment le choc.

b) *Les névroses expérimentales.* — On peut provoquer des désorganisations du comportement d'allure nettement pathologique en poussant un animal conditionné jusqu'au-delà des limites de ses capacités discriminatives (névroses expérimentales de Pavlov), ou bien en le soumettant régulièrement à une situation « stressante » inévitable (névroses expérimentales chez les brebis de Liddell), ou en le plaçant dans une situation de conflit entre une motivation positive et une stimulation aversive (névroses expérimentales chez les chats de Masserman), ou encore en le plaçant devant des problèmes de choix insolubles (névroses

de fixation de Maier chez le rat) (Pavlov, 18; Anderson et Parmentier, 1; Masserman, 15; Maier, 14).

c) *La réaction émotionnelle conditionnée mesurée indirectement.* — Il est difficile de mesurer directement une réaction émotionnelle. L'observation du comportement, toujours des plus instructives, demeure cependant un procédé d'évaluation qualitatif et, de plus, fastidieux. Les mesures de concomitants physiologiques exigent un équipement compliqué, souvent incompatible avec une étude du comportement sans contrainte. Estes et Skinner (9) ont proposé une technique fréquemment employée en psychopharmacologie pour mesurer indirectement une réaction émotionnelle.

L'animal est conditionné à pousser sur la pédale d'une cage de Skinner pour obtenir sa nourriture selon un programme de renforcement qui engendre un rythme régulier et soutenu de réponse. On superpose à cette situation des chocs électriques inévitables, survenant au hasard, mais précédés d'un signal avertisseur d'une certaine durée. Après quelques présentations du signal suivi du choc, le signal provoque l'inhibition du comportement en cours. L'action d'un médicament agissant sur la réaction émotionnelle sera appréciée indirectement par la restitution plus ou moins prononcée du comportement inhibé (Brady, 4).

Toutes ces techniques sont extrêmement riches pour l'expérimentateur. Il est cependant encore très difficile de décider en quoi elles sont prédictives du comportement humain. On ne peut, sans plus, assimiler névroses expérimentales et névroses humaines. Un même terme, employé d'ailleurs dans des acceptions très différentes par l'expérimentateur et par le clinicien, ne garantit en aucune façon l'identité des processus en cause. Ainsi, on ne peut passer de la réduction de l'anxiété définie par l'expérimentateur à propos d'un comportement animal à la réduction de l'anxiété que recherche le clinicien chez un névrosé ou un cas psychosomatique.

Si certains rapprochements peuvent être tentés entre névroses expérimentales et névroses humaines — avec maintes réserves, répétons-le —, on n'a par contre jamais réussi à provoquer chez l'animal de comportements qui fassent songer aux états psychotiques. C'est

pourtant parmi les psychoses que les médicaments du SNC trouvent leurs indications les plus efficaces.

On a déjà souligné (Hunt 10) combien il est dangereux d'interpréter comme des démonstrations d'une action thérapeutique souhaitable certains effets d'un médicament sur des réactions émotionnelles conditionnées. Ainsi, le réflexe d'évitement, si souvent utilisé à l'appui des vertus d'un tranquillisant, tout en comportant un élément émotionnel, est une réaction adaptée qui soustrait l'organisme au danger. On ne saurait la supprimer ou l'atténuer sans risques.

En plus de toutes ces réserves, il faut insister sur la complexité de la plus élémentaire des réactions envisagées dans ce paragraphe, et par conséquent sur le nombre de contrôles nécessaires avant d'élucider la nature d'une altération induite par une drogue. Une simple modification de la réaction d'évitement peut provenir d'une réduction de la sensibilité au choc, d'une atteinte de la discrimination du signal, d'une diminution des capacités motrices, tenant au tonus musculaire ou bien à une incoordination, d'un abaissement de la vigilance générale au milieu, etc... Autant de possibilités qui exigent un contrôle, car deux médicaments produiront peut-être le même effet par des mécanismes tout à fait différents.

Bornons-nous à une illustration de l'intérêt d'une analyse minutieuse. Courvoisier (6) a montré l'inhibition de la réaction d'évitement chez le rat soumis à la chlorpromazine. Cet effet est repris par Delay dans ses critères de classification. Or, Hunt, abordant le problème avec sa longue expérience de psychologue de laboratoire, a montré que, non seulement la chlorpromazine n'empêchait pas la formation de la réaction émotionnelle conditionnée, mais encore interférait avec le processus normal d'extinction qui se déroule lorsque le signal n'est plus suivi du choc (Hunt, 10). Ceci indiquerait que l'effet constaté par Courvoisier est sans rapport avec une action sur la composante émotionnelle proprement dite de la conduite d'évitement, et qu'il faut en chercher l'explication ailleurs.

4. — Les comportements conditionnés à renforcement positif

Un grand nombre de psychopharmacologistes actuels ont cessé de s'intéresser exclu-

sivement à des comportements anormaux de l'animal comparables aux troubles psychiques humains. Ils considèrent comme peu fécond l'effort pour trouver des rapprochements entre des symptômes pathologiques dans des espèces aussi éloignées les unes de l'autre, rapprochements d'autant plus difficiles que la psychopathologie humaine est loin de présenter un tableau cohérent, du point de vue du classement et de la compréhension des mécanismes. Ils s'orientent vers une analyse dont le but principal est de différencier, sur la base de tests comportementaux, les divers médicaments du SNC, afin d'en définir et d'en interpréter peu à peu les modes d'action, notamment par une confrontation des données comportementales avec celles que fournissent les autres approches. Dans cet esprit, ils entreprennent une exploration des effets des drogues sur une variété de comportements amenés sous contrôle expérimental rigoureux. La méthode la plus répandue et incontestablement la plus féconde, est celle du *conditionnement opérant* (Skinner, 22). Nous l'avons évoquée sans la nommer, à propos d'exemples antérieurs. Elle consiste à conditionner un animal à émettre une réponse — définie dans sa topographie, son intensité, etc... — en vue d'obtenir un renforcement.

Le conditionnement opérant est donc un contrôle du comportement par ses conséquences. Si la réponse est récompensée par un peu de nourriture, ou de boisson, ou toute autre stimulation agréable et recherchée par l'animal, on parlera de renforcement *positif*. Dans d'autres cas, la réponse permettra au sujet de se soustraire anticipativement à une stimulation désagréable, tel un choc électrique; il répond « pour que quelque chose n'ait pas lieu » : on parlera de renforcement *négatif*. Le dispositif classique du conditionnement opérant est la cage de Skinner, où la réponse émise est la pression d'une pédale s'il s'agit d'un rat ou d'un chat, ou un coup de bec sur un disque s'il s'agit d'un pigeon, par exemple. Les relations entre réponses et renforcements peuvent être variées à l'infini, selon des programmes de renforcement plus ou moins compliqués. Chaque programme engendre un comportement caractéristique. La fréquence des réponses, leur distribution dans le temps, constituent des mesures du comportement analysé. Toutes les opérations expérimentales, y com-

pris l'enregistrement, sont automatiques. C'est là un avantage appréciable pour le psychopharmacologiste, dont le moindre problème exige de très longues heures d'expérience; il peut atteindre à un contrôle du comportement très stable avant d'entreprendre les tests pharmacologiques; il peut s'adonner à une large exploration des doses; il peut éviter les inconvénients des groupes statistiques en utilisant chaque animal comme son propre contrôle; il dispose d'une grande variété de programmes de renforcement permettant d'élucider la nature d'un effet repéré sur l'un d'entre eux.

Le choix d'un programme de renforcement et l'interprétation de l'action d'un médicament sur le comportement qu'il engendre, posent évidemment à l'expérimentateur une série de problèmes dont l'exposé nous entraînerait dans une analyse trop technique. Il importe de rechercher des comportements sensibles à l'action du produit étudié, administré à doses faibles. Les mêmes programmes ne sont pas également sensibles à tous les médicaments. Il faut aussi que la modification observée soit pertinente. Ainsi, supposons qu'un médicament exerce une action secondaire sur l'appétit et que celle-ci entraîne une modification d'un comportement renforcé positivement. Un autre médicament pourra provoquer la même modification, mais par son action principale. Le rapprochement des deux médicaments sur la base de cette identité d'action comportementale serait évidemment fallacieux.

Quelques illustrations aideront à mieux saisir les possibilités de la méthode de conditionnement opérant.

Les lois du conditionnement sont suffisamment générales pour que l'on puisse obtenir chez des espèces différentes, dans les mêmes conditions de relation réponse-renforcement, des *patterns* de comportement similaires. Ceci permet au psychopharmacologiste des comparaisons interspécifiques valables, essentielles à la généralisation des propriétés d'un produit. Nous sommes évidemment tout à l'opposé de l'emploi des comportements instinctifs spécifiques. La figure 1 montre les résultats fournis par un chat et un rat soumis à un programme de renforcement à intervalle fixe, au cours d'une expérience à laquelle il a été fait allusion plus haut. Les courbes cumulatives sont tracées par enregistrement automatique. Les ré-

ponses de l'animal sont cumulées sur l'ordonnée, le temps étant porté en abscisse. Les traits obliques coupant la courbe indiquent les renforcements. Un renforcement est délivré après la première réponse émise au terme d'un délai de deux minutes à partir du renforcement précédent. Le comportement stabilisé, dans des conditions normales, présente une allure caractéristique, identique chez les deux espèces: l'animal ne commence à répondre que vers la fin de l'intervalle; tout se passe comme s'il estimait approximativement le temps qui s'écoule entre deux renforcements successifs; il a donc développé spontanément une discrimination temporelle traduite par les longues portions plates de la courbe, sans réponses, suivant chaque renforcement. L'administration de chlordiazepoxide provoque, chez le chat comme chez le rat, un accroissement considérable du nombre de réponses et une détérioration de la discrimination temporelle, marquée par l'émission désordonnée de réponses au cours de l'intervalle.

La méthode de conditionnement opérant a permis de démontrer un fait généralement négligé par les pharmacologistes de formation exclusivement physiologique: l'interaction entre drogue et comportement. Tout fait de comportement est déterminé, pour une part très importante, par les conditions particulières du milieu. Par conséquent, l'action d'un médicament sur un comportement ne sera valablement décrite et comprise que si la part des conditions du milieu est adéquatement analysée et évaluée. Les conditions expérimentales actuelles et l'histoire expérimentale antérieure du sujet sont des facteurs déterminants, au même titre que les particularités du milieu interne. Ainsi, on a pu montrer que l'accroissement d'activité observé sous chlordiazepoxide, de même que la détérioration de la régulation temporelle, se produisent à un degré bien moindre, et pour des doses plus élevées, si la discrimination temporelle, au lieu d'être spontanée, est imposée à l'animal comme la condition du renforcement (Richelle *et al.*, 20).

L'interaction drogue-comportement peut être démontrée très élégamment en combinant, dans une même expérience sur un même sujet, plusieurs programmes de renforcement, soit en les faisant alterner — chacun d'eux produisant à son tour son *pattern* de comporte-

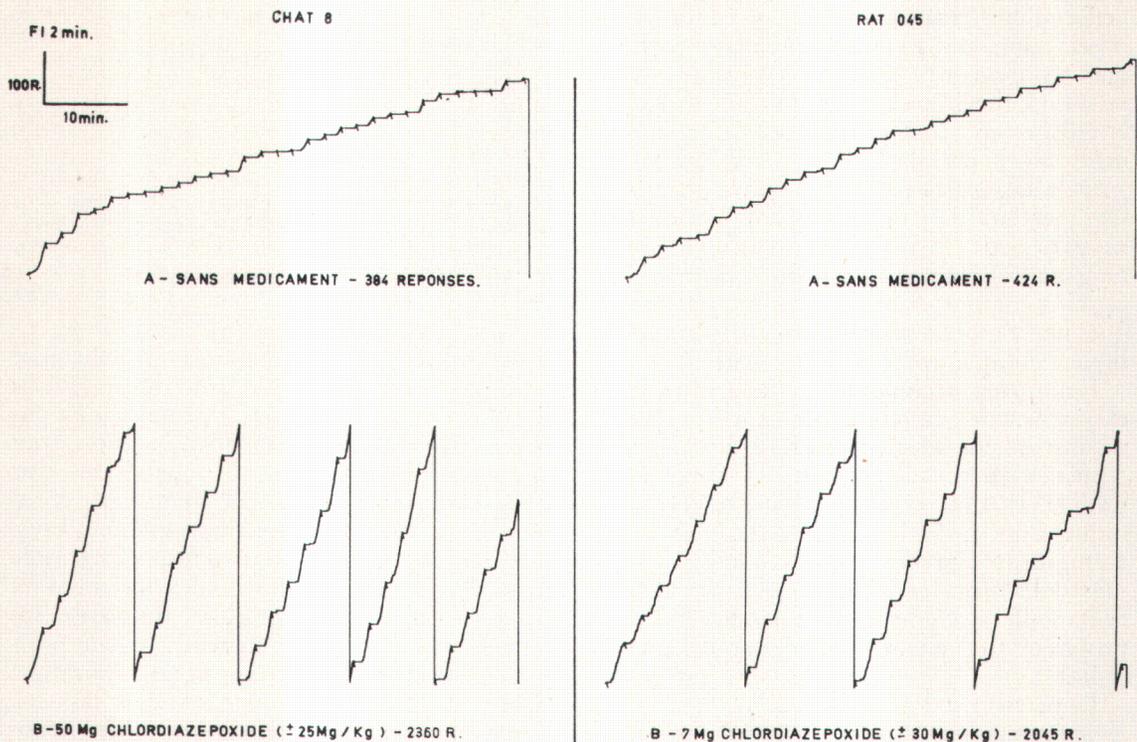


Fig. 1. — Comparaison des résultats d'un chat et d'un rat dans un programme de renforcement à intervalle fixe, sans médicament et après administration de chlordiazépoxyde. Les réponses sont cumulées sur l'ordonnée. Après 500 réponses, la plume est ramenée automatiquement à la ligne de base. Les traits obliques coupant la courbe indiquent les renforcements. La longueur de l'abscisse correspond à une heure.

ment caractéristique —, soit en les mettant en vigueur concurremment — chacun d'eux contrôlant alors une composante particulière et définissable du *pattern* général —. Cook et Kelleher (5), combinant un programme à renforcement positif et un programme d'évitement chez le rat, montrent que la chlorpromazine atteint d'abord le contrôle du premier, puis du second, tandis que le méprobamate n'atteint que le contrôle du premier, celui du second ne cédant qu'à des doses entraînant l'ataxie. Une autre différence d'action entre chlorpromazine et méprobamate peut être mise en évidence en faisant alterner un programme à intervalle fixe et un programme où un nombre fixe de réponses est la condition du renforcement : le comportement sous programme temporel est détérioré (accroissement désordonné des réponses) par le méprobamate dans le même sens que par le chlordiazépoxyde, et dès les doses faibles, tandis que

l'autre comportement n'est altéré que pour les doses énormes (100 mg/kg); la chlorpromazine inhibe le comportement sous programme temporel, dès les doses faibles (effet inverse à celui du méprobamate) et altère, par contre, l'autre comportement dans une mesure proportionnelle à la dose. Sur certains programmes, l'amphétamine et le méprobamate ont un effet similaire d'accroissement de l'activité; sur d'autres, paradoxalement, l'amphétamine diminue l'activité, tandis que l'effet du méprobamate est nul ou bien légèrement dépressif. L'analyse de l'interaction entre drogue et comportement amène ainsi à revoir et à nuancer certaines qualifications trop simples ou trop systématiques d'un médicament : par exemple, les termes de *stimulant* et *dépressif* de l'activité ne devraient s'employer qu'en précisant de quelle forme d'activité il s'agit. La démonstration expérimentale du rôle joué par les facteurs d'environnement dans

l'effet d'une drogue élaire et confirme les observations de la clinique humaine montrant que les modalités actuelles et passées de la relation entre le patient et son milieu doivent être prises en considération dans le choix d'un médicament du SNC.

De l'analyse des effets d'agents pharmacologiques sur des comportements divers s'est aussi dégagée la notion de toxicité comportementale. Un médicament peut produire, sur certains comportements, des effets détériorants que ne compensent pas des effets thérapeutiques sur d'autres comportements.

Enfin, les techniques actuelles d'analyse expérimentale du comportement fournissent un instrument adéquat pour l'étude des phénomènes d'accoutumance, et des divers autres problèmes que pose l'administration chronique d'un médicament du SNC. Cette veine a été, jusqu'à présent, peu exploitée, mais est sans doute appelée à fournir des données importantes, notamment pour la détection des propriétés toxicomanogènes des nouveaux produits.

L'analyse expérimentale de son action sur le comportement n'est évidemment qu'un aspect de l'étude d'un médicament psychotrope. Elle ne se substitue en aucune façon à la recherche essentielle de son site d'action au niveau neurophysiologique et de ses modes d'action au niveau métabolique. Les travaux des électrophysiologistes du système nerveux et des neurochimistes tiennent une place de premier plan dans l'exploration psychopharmacologique contemporaine. Nous voudrions pour terminer mentionner quelques orientations plus psychophysiologiques, qui illustreront la contribution des méthodes de la psychologie expérimentale dans le repérage des sites d'action.

La combinaison des techniques de lésions cérébrales et des techniques comportementales est classique en psychophysiologie. K. Lashley (*Beach et al.*, 2) l'avait poussée aussi loin que l'y autorisaient les moyens de son temps, dans ses remarquables recherches sur le rôle du cortex dans l'apprentissage. Les procédés actuels sont plus précis et permettent notamment des lésions profondes. On peut en tirer parti en psychopharmacologie en suivant divers schémas d'expérience dont voici deux exemples.

Ex. 1. — Supposons un comportement conditionné R. Nous produisons une lésion du centre C. Nous obtenons un comportement modifié R'. Si la drogue X modifie le comportement R, sans lésion, dans le même sens R', nous avons, non une preuve, mais un indice en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'action de la drogue X concerne le centre C.

Ex. 2. — Supposons un comportement R qu'une lésion du centre C laisse inchangé. Par contre, la drogue X le modifie en R'. Si la lésion en C et la drogue X combinées donnent un comportement inchangé R, ou un comportement R'', modifié autrement que par la drogue X seule, on aura un indice que l'action de la drogue X s'effectue, entre autre, par la voie du centre C.

Le hasard d'une expérience avait amené Olds (Olds et Milner, 16) à découvrir que la stimulation électrique de certaines régions hypothalamiques et de régions adjacentes avait des propriétés renforçantes pour le rat. Des animaux munis d'électrodes implantées chroniquement dans l'hypothalamus antérieur présentent sur une pédale, jusqu'à cinq ou six mille fois à l'heure, pour s'autostimuler. Il s'agit d'un conditionnement opérant où la stimulation intra-cérébrale joue le rôle de renforcement positif, avec cette supériorité sur la nourriture que le sujet n'en est pratiquement jamais rassasié. Une exploration des différents points de l'hypothalamus a permis à Olds de délimiter une région — en gros, la partie antérieure —, à motivation positive, sorte de « centre du plaisir », et une région — dans la partie postérieure — à motivation négative, dont la stimulation est apparemment douloureuse. Un animal émettra des réponses pour produire la stimulation dans la région « positive » et ne fera rien pour les interrompre si elles lui sont fournies indépendamment de son comportement. Par contre, il ne répétera jamais une réponse qui aura eu pour effet de stimuler la région négative, et sera facilement conditionné à pousser sur une pédale pour éviter la stimulation. Ces faits ont été vérifiés chez le chat et le singe. Il semble y avoir une région intermédiaire où les deux systèmes de motivation positif et négatif s'entrecroisent. En faisant varier l'intensité du courant de stimulation, on voit que, pour certaines valeurs, le système positif l'emporte — l'animal répond pour s'autostimuler — et pour d'autres valeurs, les réponses sont inhibées, le système négatif l'emporte.

Quel sera l'effet des médicaments psychotropes sur ces systèmes motivationnels si net-

tement localisés ? Olds ne pouvait manquer de fouiller cette voie (Olds, 17). Ses premiers résultats montrent que le méprobamate, aussi bien que l'amphétamine et, à un degré moindre, la morphine, suppriment, dans la région où les deux systèmes se superposent, la participation du système négatif. Autrement dit, le comportement operant en vue de l'autostimulation augmente à proportion de l'intensité du courant exactement comme dans les régions antérieures exclusivement positives. La chlorpromazine, par contre, réduit le comportement engendré par le système positif sans exercer d'effet sur le système négatif.

Les expériences de Olds, qui sont parmi les plus originales de la psychophysiologie des dix dernières années, sont encore difficiles à interpréter. Néanmoins, elles fournissent une nouvelle voie d'approche au problème des sites d'action et peut-être, s'il faut en croire l'auteur, à l'interprétation des maladies du comportement. Pour nous en tenir au domaine qui nous occupe, nous retiendrons, des premières explorations pharmacologiques de Olds, les effets très différents de la chlorpromazine et du méprobamate sur le comportement entre-tenu par autostimulation des régions intermédiaires. Nous rapprocherons ces faits de l'efficacité de la chlorpromazine dans les psychoses, opposée à l'inefficacité du méprobamate; ils vont dans le même sens que l'essai de classification de Delay.

Nous n'avons donné ici que des illustrations de l'apport de la psychologie expérimentale à la psychopharmacologie. Nous avons voulu en montrer la variété et la complexité, aussi bien que l'imperfection. Au moins peut-on dire que, depuis quelques années, la recherche dans ce domaine s'est engagée dans des voies fécondes, sinon rapides à déblayer. Rien n'est plus difficile à amener sous contrôle expérimental, nous voudrions encore y insister, que le comportement, même chez l'animal. Le psychologue de laboratoire, comme tout homme de science, doit analyser sa matière pour progresser dans sa compréhension. Les techniques que nous avons décrites sont, à cette fin, d'ingénieux procédés. La nature même du phénomène comportemental impose cependant d'accepter, comme sujet de toute expérience, un organisme vivant dans sa totalité, avec tout ce que cela implique de variables incontrôlables, et par

conséquent de complications dans la poursuite de la recherche et son interprétation. Malgré cela, l'analyse expérimentale du comportement doit figurer en bonne place parmi les disciplines rassemblées autour des problèmes de psychopharmacologie. Il serait vain, notamment, de lui substituer une approche purement physiologique, car l'étude des substrats physiologiques du comportement est largement en retard sur l'étude comportementale proprement dite, et la neurophysiologie actuelle, en dépit de ses énormes progrès, est incapable de rendre compte, à son niveau, des descriptions nuancées que peuvent lui fournir les psychologues. Ainsi, les faits comportementaux de conditionnement et d'apprentissage ont été analysés dans leurs détails sous une multitude d'aspects; de nombreuses lois se sont dégagées, que l'on peut tenir pour solidement acquises par la psychologie moderne. Mais sur les mécanismes physiologiques sous-jacents, on en est encore à des conjectures très grossières.

Certes, l'apport du laboratoire de psychologie à l'étude des médicaments du SNC n'apparaît que lentement productif; trop souvent, les tranquillisants sont mis à la disposition du corps médical avant que toutes leurs propriétés n'aient été explorées de façon approfondie. Cela représente à nos yeux un danger que l'on ne doit pas sous-estimer. C'est finalement l'application clinique prolongée qui circonscrit le spectre d'indications thérapeutiques. Cet état de choses résulte d'une disproportion numérique entre les dizaines, ou les centaines de chimistes qui, de par le monde, sont attelés à la synthèse de nouveaux produits, et les psychologues de laboratoire, qui ne représentent que des unités éparses. On mesurera toutes les conséquences de cette disproportion si l'on tient compte du temps qu'exige la plus petite expérience de psychologie, de la multiplicité des techniques qui doivent être mises en œuvre dans le but d'explorer systématiquement les fonctions du système nerveux central.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON, O. D. et PARMENTIER, R. — A longterm study of the experimental neurosis in the sheep and dog, with nine case histories. *Psychosomatic Medicine Monographs*, 1941, 2, 3-4.

2. BEACH, F. A., HEBB, D. O., MORGAN, C. T. et NISSEN, H. W., Eds. — *The Neuropsychology of Lashley. Selected papers of K. S. Lashley*. McGraw-Hill Book Cy, New York, 1960, 564.
3. BERGER, F. M. — Classification of psychoactive drugs according to their chemical structures and sites of action, in L. UHR et J. G. MILLER, *Drugs and Behavior*, John Wiley and Sons, New York, 1960, 86-105.
4. BRADY, J. — A comparative approach to the evaluation of drug effects upon affective behavior. *Ann. of the N. Y. Ac. Sc.*, 1956, **64**, 632-643.
5. COOK, L. et KELLEHER, R. J. — The interaction of drugs and behavior, in *Neuropsychopharmacology*, II. E. Rothlin, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1961, 77-92.
6. COURVOISIER, S. — Sur les propriétés pharmacodynamiques de la chlorpromazine en rapport avec son emploi en psychiatrie. *Coll. Inter. sur les Neuroleptiques, L'Encéphale*, 1956, **45**, 1248-1257.
7. DELAY, J. et DENICKER, P. — *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Masson et C°, Paris, 1961.
8. DESMAREZ, J. J. — Contribution à l'étude expérimentale des substances tranquillisantes et des drogues toxico-manogènes. *Ann. Soc. Royale Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles*, 1960, **13**, 125-180.
9. ESTES, N. K. et SKINNER, B. F. — Some quantitative properties of anxiety. *J. Exp. Psychol.*, 1941, **29**, 390-400.
10. HUNT, H. F. — Some effects of drugs on classical (Type S) conditioning. *Ann. of the N. Y. Ac. Sc.*, 1956, **65**, 258-267.
11. JANSSEN, P. A., NIEMEGEERS, C. J. et VERBRUGGEN, F. J. — A propos d'une méthode d'investigation de substances susceptibles de modifier le comportement agressif inné du rat blanc vis-à-vis de la souris blanche. *Psychopharmacologia*, 1962, **3**, 114-123.
12. KARLI, P. — Action de substances dites « tranquillisantes » sur l'agressivité interspécifique Rat-Souris. *C. R. Soc. Biologie*, 1959, **153**, 467.
13. KARLI, P. — Action du méthaminodiazepoxide (« Librium ») sur l'agressivité interspécifique Rat-Souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 625.
14. MAIER, N. R. F. — *Frustration. The Study of Behavior without a goal*. McGraw-Hill Book Cy, New York, 1949, 264.
15. MASSERMAN, J. H. — Behavioral Pharmacology in animals, in *Neuropsychopharmacology*, I, P. B. Bradley et al., Eds, Elsevier, Amsterdam, 1959, 97-107.
16. OLDS, J. et MILNER, P. — Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brains. *J. comp. physiol. Psychol.*, 1954, **47**, 419-27.
17. OLDS, J. — Studies of neuropharmacologicals by electrical and chemical manipulation of the brain in animals with chronically implanted electrodes, in *Neuropsychopharmacology*, I, P. B. Bradley et al., Eds, Elsevier, Amsterdam, 1959, 20-32.
18. PAVLOV, I. P. — *Leçons sur le travail des hémisphères cérébraux*, trad. fr. d'après l'éd. de 1949, *Suppl. aux Cahiers de Médecine Soviétique*, 1953 à 1956.
19. RICHELLE, M. — Action du chlordiazepoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le chat. *Arch. Intern. Pharmacodynamie et Thérapeutique*, 1962, **140**, 434-449.
20. RICHELLE, M., XHENSEVAL, B., FONTAINE, O. et THONE, L. — Action of Chlordiazepoxide on two types of temporal conditioning in Rats. *Intern. J. of Neuropsychopharmacology*, (sous presse).
21. SIDMAN, M. — Avoidance conditioning with brief shock and no exteroceptive warning signal. *Science*, 1953, **118**, 157-159.
22. SKINNER, B. F. — *The Behavior of Organisms*, Appleton Century Crofts, New York, 1938, 457.
23. WALASZEK, E. J. et ABOOD, L. G. — Effect of tranquilizing drugs on fighting response of siamese fighting fish. *Science*, 1956, **124**, 440-441.
24. WITT, P. N. — Tierpsychologische Methoden, die zur Erforschung von Arzneimitteln verwendet werden sind *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, **6**, 359-364.