

Effet d'un traitement prolongé au chlordiazépoxyde sur un conditionnement temporel chez le Rat,

par B. DJAHANGUIRI et M. RICHELLE.

(présentée par M. J. DALLEMAGNE.)

(*Institut de Thérapeutique expérimentale, Pr DALLEMAGNE, et Service de Psychologie,
Pr PAULUS, Université de Liège.*)

Le chlordiazépoxyde (CDP) accroît l'activité conditionnée d'animaux soumis à un conditionnement de type *opérant* à composante temporelle et détériore la discrimination temporelle spontanée caractéristique de ce comportement (COOK et KELLEHER, 1962 ; RICHELLE, 1962 ; RICHELLE et coll., 1962). Nous nous sommes demandé si ce double effet persisterait au cours d'un traitement prolongé ou si une tolérance se manifesterait.

Six rats ont été entraînés, dans une cage de SKINNER, à pousser sur une pédale pour obtenir un renforcement (lait condensé sucré) selon un programme de renforcement à intervalle fixe. Les réponses ne sont suivies du renforcement que de 2 en 2 mn ; dans l'intervalle, l'animal peut répondre, mais n'est pas récompensé. Le contrôle de l'expérience et l'enregistrement des résultats sont entièrement automatiques.

Après 20 à 25 séances expérimentales quotidiennes (1 h), le comportement est stabilisé : les sujets ont développé spontanément une discrimination temporelle, qui se marque par une longue pause sans réponses après chaque renforcement ; ils recommencent à répondre lorsque la fin de l'intervalle approche. Le nombre de réponses et leur distribution dans l'intervalle sont, chez un même sujet, sensiblement constants d'une séance à l'autre.

Les tests pharmacologiques débutent par une série de 8 séances avec injection i.p. 30 mn avant l'expérience, d'une dose de CDP allant de 1 à 8 mg (1). La dose de 6 mg choisie comme étant la plus favorable est ensuite administrée en traitement prolongé (35 séances). L'effet de celui-ci est analysé en comparant les résultats des dix premières séances et ceux des dix dernières du double point de vue de l'accroissement d'activité et de la discrimination temporelle.

Le tableau permet de comparer les nombres moyens de réponses par séance *a)* en fin de stabilisation sans médicament, *b)* en début de traitement et *c)* en fin de traitement. Le CDP produit un accroissement marqué de l'activité conditionnée. La déviation standard (σ) de la distribution *sans médicament* permet d'en apprécier l'importance en fonction de la variabilité intra-individuelle. Cet accroissement d'activité demeure inchangé

(1) La firme ROCHE a fourni gracieusement le chlordiazépoxyde (Librium).

du début à la fin du traitement chez 3 sujets ; il s'accroît de façon significative chez 2 sujets et s'atténue de façon significative chez 1 sujet. D'autre part, le CDP altère la discrimination temporelle. Chez 4 sujets, cet effet s'atténue en cours de traitement ; chez les 2 autres (ceux chez lesquels l'accroissement d'activité s'atténue) il devient plus marqué. L'activité revient à son niveau normal dès que le traitement est interrompu.

Rat	R 1	R 2	R 3	R 4	R 6	R 8
Sans médicament.....	397 (83)	186 (113)	257 (107)	105 (57)	226 (26)	420 (138)
Chlordiazépoxyde : début....	1205 (+ 9,7)	899 (+ 6,3)	1383 (+ 10,5)	494 (+ 6,8)	530 (+ 11,7)	1236 (+ 5,9)
Chlordiazépoxyde : fin	1300 (+ 10,8)	1367 (+ 10,4)	1317 (+ 9,9)	412 (+ 5,4)	1098 (+ 33,5)	889 (+ 3,4)

Nombre de réponses (moyennes par séance, calculées sur 10 séances). Entre parenthèses : *sans médicament* : déviation standard σ ; *chlordiazépoxyde* : différence en σ par rapport à la moyenne sans médicament.

En conclusion : les résultats obtenus ne permettent pas de conclure à un effet de tolérance du médicament chez tous les sujets. Au contraire, le traitement prolongé accentue les effets du CDP chez certains d'entre eux. Là où l'effet initial du médicament s'atténue partiellement, on peut faire l'hypothèse soit d'une tolérance pharmacologique, soit d'une réadaptation comportementale de l'organisme aux conditions de son milieu, neutralisant jusqu'à un certain point l'effet médicamenteux.

COOK, L. et KELLEHER, R. I. (1962). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **96**, 315-335. — RICHELLE, M. (1962). *Arch. int. Pharmacodyn.*, **140**, 434-449. — RICHELLE, M., XHENSEVAL, B., FONTAINE, O. et THONE, L. (1962). *Int. J. Neuropharmacol.*, **1**, 381-391.