

46

797

69-008

ÉTUDE COMPARATIVE CHEZ LE RAT DES EFFETS  
DE LA CHLORPROMAZINE ET DU CHLORDIAZEPOXIDE  
SUR UNE SÉRIE DE PROGRAMMES  
A RENFORCEMENT POSITIF  
ET A RENFORCEMENT NÉGATIF

par

OVIDE FONTAINE & MARC RICHELLE

Extrait de *Psychologica Belgica*, 1969, IX-1, 17-29.

*Université de Liège*  
*Laboratoire de Psychologie Expérimentale*  
*et Institut de Thérapeutique Expérimentale*

ÉTUDE COMPARATIVE CHEZ LE RAT DES EFFETS  
DE LA CHLORPROMAZINE ET DU CHLORDIAZEPOXIDE  
SUR UNE SÉRIE DE PROGRAMMES  
A RENFORCEMENT POSITIF  
ET A RENFORCEMENT NÉGATIF

[COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE AND CHLORDIAZEPOXIDE  
ON VARIOUS POSITIVELY AND NEGATIVELY REINFORCED BEHAVIORS IN RATS]

OVIDE FONTAINE & MARC RICHELLE

Groups of rats were trained in an operant conditioning situation on one of the following schedules of reinforcement: fixed interval, variable interval, variable interval with conditioned suppression, Sidman avoidance in a Skinner box, Sidman avoidance in a circular box (locomotor response), titration schedule in a restraining device. After stabilization, the rats received chlorpromazine and chlordiazepoxide i.p. The general depressive effect of the neuroleptic drug was confirmed in all situations. The effect of the minor tranquilizer varied according to the schedule: in some cases it was similar to the effect of chlorpromazine, whereas in other cases an increase of responses was observed. This drug-behavior interaction shows the importance of exploring a wide range of behaviors if the behavioral effects of a drug are to be characterized correctly.

L'étude des drogues par la méthode du conditionnement operant prend une extension de plus en plus grande dans la recherche psychopharmacologique. Ces techniques permettent une analyse fine des modifications opérées par les substances sur le comportement. Au-delà de la description simple de ces effets, des études portant sur des antagonismes pharmacologiques, sur des comparaisons entre diverses catégories chimiques devraient permettre d'éclairer de manière plus objective les problèmes de la classification des psychotropes.

Dé même, divers paramètres cliniques tels que l'«anxiolyse», l'interrelation drogue-comportement, la toxicité comportementale et peut-être le choix de la drogue seront mieux définis par un screening pharmacologique étudiant les effets de la substance là où son point d'action est «utile», c'est-à-dire sur les comportements.

Cette recherche porte sur la comparaison de deux drogues bien connues: la chlorpromazine (CPZ) et le chlordiazepoxide (CDZ). Ces deux psychotropes ont, en clinique, un effet commun: l'anxiolyse. La première est classée parmi les neuroleptiques, l'autre parmi les tranquillisants mineurs myorelaxants. L'effet de ces deux substances

a été étudié sur trois programmes à renforcement positif et trois programmes à renforcement négatif.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### S U J E T S

Vingt-deux rats albinos au total, répartis à raison de 3 à 5 par groupe dans les différentes situations expérimentales, ont été étudiés. Ils sont âgés, au début de l'expérience, de 3 à 15 mois, et pèsent de 175 à 250 grammes. La plupart d'entre eux n'ont jamais servi de sujets d'expérience. Six animaux ont cependant déjà servi de sujets dans des expériences psychopharmacologiques : c'est le cas de 4 sujets soumis au programme décrit plus loin, sous le titre « programme d'évitement de Sidman en cage de Skinner » et de deux sujets du groupe « programme d'évitement de Sidman en cage circulaire ». Cette hétérogénéité est intentionnelle : elle vise à faire ressortir d'éventuelles différences d'action pharmacologique en fonction de l'histoire expérimentale antérieure.

Chaque animal est maintenu à l'animalerie en cage individuelle. Si la situation expérimentale implique la motivation alimentaire, la ration est calculée de façon à maintenir constant le poids de l'animal en cours d'expérience. Dans le cas contraire, la nourriture est fournie *ad libitum*. L'eau est accessible en permanence.

### M É T H O D E S

Tous les comportements étudiés sont des comportements acquis, obtenus par la technique du conditionnement operant. Ils ont donc en commun le contrôle d'une réponse, définie expérimentalement par ses conséquences, ou renforcement. On peut faire varier la nature de la réponse, le type de renforcement – ou, si l'on veut, de motivation – et leurs modalités de relation entre réponse et renforcement – ou programme de renforcement.

Nous avons employé 6 programmes de renforcement différents. Dans 4 d'entre eux la réponse consiste à appuyer à l'aide de la patte avant sur un petit levier ; dans le 5<sup>e</sup>, il s'agit d'une réponse locomotrice et dans le 6<sup>e</sup> d'une poussée vers l'avant d'un disque à l'aide du museau. Le renforcement, dans 3 programmes, est positif : les réponses permettent à l'animal d'obtenir de la nourriture. Dans 3 programmes, il est négatif : la réponse permet d'éviter anticipativement un choc électrique ou d'en réduire l'intensité.

Le dispositif expérimental, pour chaque programme, comporte : a) une cage expérimentale (décrite ci-dessous, en même temps que les programmes de renforcement) isolée dans un box expérimental ; b) un circuit de contrôle automatique ; c) un système d'enregistrement

graphique et par comptage sur compteur d'impulsion, avec et sans impression.

#### PROGRAMME DE RENFORCEMENT À INTERVALLE FIXE

*Dispositif* : Cage de Skinner, munie d'un levier réponse et d'un distributeur automatique de nourriture sèche calibrée.

*Principe* : L'animal est renforcé pour la première réponse qu'il émet après qu'un délai de 2 minutes se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises dans l'intervalle de 2 minutes sont inutiles, mais elles sont enregistrées. Ce programme engendre une régulation temporelle spontanée de l'activité conditionnée sensible à l'action de nombreux psychotropes.

*Enregistrement* : Les réponses et renforcements sont enregistrés graphiquement à l'aide d'un enregistreur cumulatif Gerbrands. De plus, un jeu de 8 compteurs d'impulsions permet de totaliser le nombre de réponses émises dans les phases successives de l'intervalle, divisé en 8 tranches de 15 secondes. Ce mode d'enregistrement permet une analyse quantitative de la régulation temporelle.

*Sujets* : 424, 425, 426, 427.

#### PROGRAMME À INTERVALLE VARIABLE

*Dispositif* : voir 1.

*Principe* : Le renforcement suit la réponse de façon intermittente selon une répartition aléatoire dans le temps, autour d'un intervalle moyen de 2 minutes. Aucun repère ne permet à l'animal d'anticiper l'octroi du renforcement. Ce programme engendre un débit de réponses régulier, permettant de tester l'effet des substances sur l'activité conditionnée simple, indépendamment de toute régulation complexe, telles que celles qui interviennent dans le programme précédent.

*Enregistrement* : Enregistrement cumulatif et compteur totaliseur de réponses et de renforcements.

*Sujets* : 432, 433, 478, 479.

#### PROGRAMME À INTERVALLE VARIABLE, AVEC RÉACTION ÉMOTIONNELLE CONDITIONNÉE

*Dispositif* : voir 1, plus un distributeur de choc permettant de délivrer au sujet, à travers le plancher en grille de la cage expérimentale, un choc électrique.

*Principe* : La situation est identique à celle du programme 2. Toutes les 15 minutes, un vibreur retentit pendant une durée de 3 minutes, au terme desquelles un choc électrique inévitable est délivré. En présence de ce signal avertisseur, le programme à renforcement alimentaire à

intervalle variable reste en vigueur, et le sujet, s'il continue à émettre ses réponses, est renforcé comme d'habitude. On constate cependant que les réponses conditionnées sont supprimées en présence du signal. On a donné à cette suppression le nom de réaction émotionnelle conditionnée.

*Enregistrement* : Enregistreur cumulatif et compteur totaliseur de réponses séparément en présence et en l'absence du signal avertisseur.

*Sujets* : 433, 478, 479.

#### ÉVITEMENT SANS SIGNAL AVERTISSEUR EN CAGE DE SKINNER

*Dispositif* : voir 1, mais sans distributeur de nourriture. Générateur de choc comme en 3.

*Principe* : Cette situation ne comporte plus de renforcement alimentaire. L'animal y est soumis à des chocs électriques régulièrement espacés de 10 secondes. Il peut les éviter en émettant des réponses, dont chacune postpose de 40 secondes le choc suivant.

*Enregistrement* : Enregistreur cumulatif et compteur totaliseur des réponses et des chocs avec impression de 15 en 15 minutes.

*Sujets* : 379, 399, 403, 421, 476.

#### ÉVITEMENT SANS SIGNAL AVERTISSEUR EN CAGE CIRCULAIRE

*Dispositif* : La cage de Skinner habituelle est remplacée par une cage en forme d'anneau circulaire, avec plancher électrifiable. Deux cellules photoélectriques sont installées en position diamétralement opposée.

*Principe* : Identique à celui du programme 4, mais la réponse ne consiste plus à appuyer sur un levier. Elle consiste à parcourir l'enceinte circulaire de telle sorte que deux cellules en succession enregistrent le passage de l'animal. Les autres paramètres - intervalle choc-choc et réponse-choc - sont les mêmes que dans 4. La variante introduite au niveau de la réponse permet, par comparaison avec le programme 4, de dissocier, dans l'action d'une substance, la part qui concerne l'activité locomotrice élémentaire et celle qui concerne le comportement d'évitement comme tel.

*Enregistrement* : voir 4.

*Sujets* : 373, 406, 484, 485.

#### AJUSTEMENT D'UN CHOC ÉLECTRIQUE À UN SEUIL DE TOLÉRANCE

*Dispositif* : L'animal est en contention dans un tube de plexiglas. La partie avant du tube est fermée par un disque auquel le sujet peut imprimer, à l'aide du museau, un mouvement vers l'avant, définissant la réponse. Des électrodes de fil d'argent sont fixées à la queue. Un

dispositif automatique permet de délivrer un choc électrique dont l'intensité croît ou décroît sur une échelle de 2 Ma, par échelon de 0,04 Ma.

*Principe* : Le choc est délivré en permanence. En l'absence de réponse de l'animal, il croît d'un échelon toutes les 10 secondes. Chaque réponse de l'animal le diminue d'un échelon. Le sujet peut ainsi maintenir le choc à un niveau tolérable. Des périodes de 3 à 4 minutes pendant lesquelles le choc est en vigueur alternent avec des périodes sans stimulation électrique. Un stimulus lumineux et un stimulus auditif sont associés aux périodes de stimulation.

*Enregistrement* : Pendant les périodes de stimulation, l'intensité du choc est enregistrée en permanence sur un enregistreur Trub-Tauber, couvrant l'échelle de 2 Ma. Pendant toute la durée de l'expérience, un enregistreur d'événements enregistre les réponses.

*Sujets* : 482, 491, 492, 493, 494.

#### CONDUITE DE L'EXPÉRIENCE

Les sujets sont d'abord conditionnés, puis stabilisés sur l'un des 6 programmes. Cette phase préliminaire dure, selon les cas, 3 à 8 semaines, à raison de 5 séances quotidiennes par semaine, chaque séance durant 1 heure ou 1 1/2 h (programmes 4, 5, 6).

L'exploration pharmacologique débute lorsque le comportement de chaque sujet est stabilisé. Les injections se font par voie intra-péritonéale, 15 à 30 minutes avant la mise en cage expérimentale. Une séance de contrôle au moins est toujours intercalée entre deux séances avec médicament, afin de s'assurer que le comportement est redevenu normal. Les injections n'ayant jamais lieu le lundi - séance contrôle après le week-end - deux doses, au maximum, sont administrées par semaine. Le nombre de doses, pour les deux produits réunis atteignant 18, l'exploration pharmacologique dure environ 3 à 4 mois. La série des doses prévues est interrompue si le comportement est totalement détérioré avant la dernière dose. La gamme des doses explorées se présente comme suit (en mg/kg) : Chlorpromazine : 0,5, 1, 2, 4, 6 ; Chlordiazepoxide : 2, 4, 8, 12, 18 (30, 40, 50, 60). Les doses de chlordiazepoxide entre parenthèses n'ont été administrées qu'à titre exceptionnel dans un seul programme. Les produits sont injectés en solutions préparées le matin même et tenues à l'abri de la lumière.

#### TRAITEMENT DES RÉSULTATS

L'analyse des résultats présente, selon les programmes, des nuances qui seront décrites en leur lieu. Mais d'une manière générale, pour l'analyse quantitative, on a établi pour chaque sujet une moyenne et un indice de dispersion sur 10 séances de contrôle précédant l'étude pharmacologique. On rapporte les résultats obtenus avec médicament à

cette valeur de référence. Les sujets sont donc toujours pris comme leur propre contrôle.

Afin de faciliter les comparaisons entre individus d'un même groupe et entre groupes, on a représenté graphiquement, pour chaque programme, les résultats de chaque sujet aux diverses doses des deux substances, en exprimant l'écart à la moyenne individuelle de contrôle en terme d'écart étalon (ou déviation standard). On réunit dans une même classe extrême tous les écarts atteignant ou dépassant 4 fois la déviation standard. On peut considérer qu'un écart de 2 déviations standard ou plus n'a que peu de chance d'être dû au hasard, et qu'il traduit par conséquent l'action de la drogue. Les Figures 1 à 3 se lisent donc toutes de la même façon : elles réunissent chacune tous les sujets soumis à un même programme. Chaque trait horizontal représente l'écart nul (la moyenne) d'un sujet (le numéro du sujet figure au-dessus de son tracé). Les doses (mg/kg) des substances sont portées en abscisse. En ordonnée, on a porté les écarts, en déviations standard, par rapport à la moyenne prise comme point 0 : de - 4 à + 4. Chaque point de la courbe correspond donc à l'écart pour une dose donnée, par individu. Cette présentation permet d'appréhender de façon aisée l'ensemble des données. On s'y reportera dans la description des résultats.

## RÉSULTATS

### PROGRAMME À INTERVALLE FIXE (FI 2) (FIG. 1)

*Chlorpromazine* : La réduction de l'activité conditionnée se marque aux doses de 2 ou 4 mg. On relève ici des effets paradoxaux d'accroissement de l'activité conditionnée à la dose de 2 mg (rat 426) et aux doses de 0,5 et 1 mg (rat 427). On serait en présence d'une réactivité individuelle particulière. La régulation temporelle n'est pratiquement pas altérée si ce n'est secondairement à la forte réduction des réponses.

*Chlordiazepoxide* : Chez tous les sujets, on assiste à une augmentation de l'activité (déjà décrite en 1961) qui se maintient pour toutes les doses explorées, ou est suivie d'un retour à la valeur moyenne et d'une diminution aux doses de 8 à 12 mg. On sait qu'en augmentant la dose, on obtient finalement une suppression complète de l'activité conditionnée qui n'est plus qu'un sous-produit de l'état d'hypotonie profonde dans lequel se trouve le sujet (voir Richelle et al., 1962). La régulation temporelle est atteinte, les réponses s'étalant dans l'intervalle de 2 minutes.

*Conclusions* : Les deux substances s'opposent : la chlorpromazine diminue l'activité conditionnée tout en n'atteignant pas la régulation

temporelle; le chlordiazepeoxide par contre détériore cette régulation dès les premières doses et accroît l'activité conditionnée.

PROGRAMME À INTERVALLE VARIABLE (VI) (FIG. 1).

*Chlorpromazine*: La diminution d'activité se retrouve chez tous les sujets dès la dose de 2 mg, et chez 3 d'entre eux déjà aux doses de 0,5 à 1 mg.

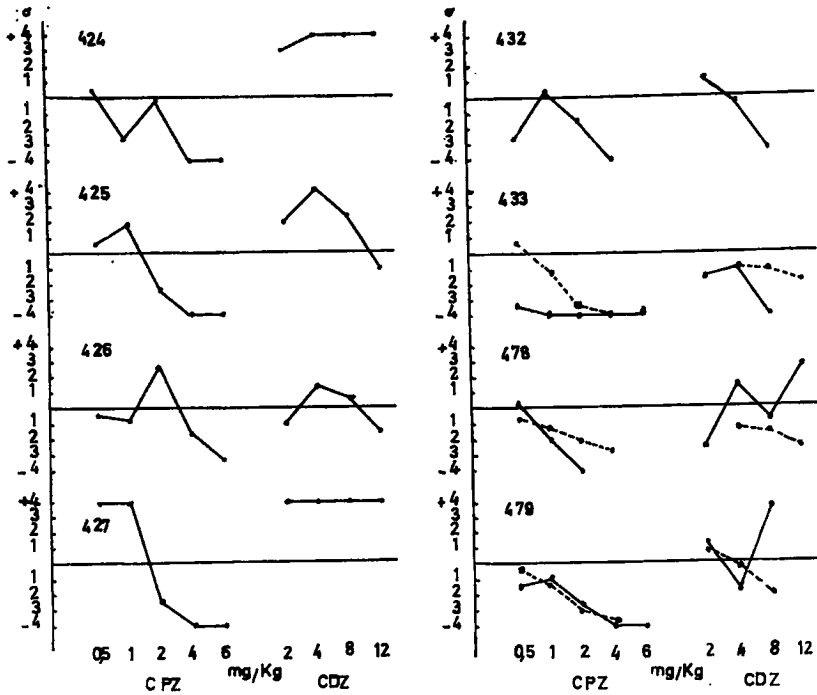


FIG. 1. ACTION DE LA CHLORPROMAZINE (CPZ) ET DU CHLORDIAZEPOXIDE (CDZ) SUR LE DÉBIT DE RÉPONSE DANS DEUX CONDITIONNEMENTS RENFORCÉS POSITIVEMENT — A gauche : programme à intervalle fixe. A droite : en trait continu : programme à intervalle variable; en trait discontinu : programme à intervalle variable avec suppression émotionnelle conditionnée d'Estes et Skinner. En abscisse : les doses; en ordonnée : les déviations par rapport à la moyenne, exprimées en écarts types. Chaque graphique rassemble les résultats d'un sujet individuel — ACTION OF CHLORPROMAZINE (CPZ) AND CHLORDIAZEPOXIDE (CDZ) ON THE RESPONSE-RATE IN TWO TYPES OF POSITIVELY REINFORCED BEHAVIOR — On the left : fixed interval schedule. On the right : continuous line : variable interval schedule; broken line : Estes and Skinner's Conditioned Emotional Response on variable interval schedule. Abscissa : doses of the drugs. Ordinate : deviation from the pre-drug mean, in standard deviations. Each graph is for one individual subject.



*Chlordiazepoxide* : L'accroissement d'activité ne se trouve que chez deux sujets sur quatre. Chez les deux autres, la réduction se marque d'emblée à 8 mg.

*Conclusions* : Ce type de comportement se révèle plus fragile à l'action de la chlorpromazine, son effet se manifestant à des doses plus faibles que dans le programme précédent. On peut faire l'hypothèse que le débit de réponse n'étant pas ici le fruit d'un réglage fin par lequel l'organisme s'ajuste à une condition précise du milieu, il ne fait pas intervenir les mécanismes d'inhibition qui assurent au comportement précédemment étudié une plus grande stabilité. Le chlordiazepoxide se distingue encore ici, bien que moins nettement, l'augmentation du débit n'étant pas générale.

PROGRAMME À INTERVALLE VARIABLE AVEC RÉACTION ÉMOTIONNELLE CONDITIONNÉE (VI + CER) (FIG. 1)

Ce programme est intéressant, dans notre expérience, à un double titre. En premier lieu, les 3 sujets qui y ont été soumis avaient été étudiés préalablement dans le programme à intervalle variable simple. Une nouvelle exploration des mêmes doses des deux substances permet donc de tester la constance de l'effet, chez les mêmes individus, ou de s'interroger sur la différence qu'entraîne l'introduction du choc inévitable. En second lieu, la réaction émotionnelle conditionnée est souvent assimilée à une manifestation d'anxiété, dont on s'attendrait à ce qu'elle s'atténue ou disparaisse sous l'effet de substances anxiolytiques.

*Constance de l'effet des substances* : La constance de l'effet est la meilleure pour la chlorpromazine (ou elle est parfaite dans un cas : rat 479). Elle est moins bonne pour le chlordiazepoxide, pour lequel on ne retrouve nulle part l'accroissement du débit observé lors des premières injections. D'une manière générale, les effets sont moins prononcés, à doses égales, que lors de l'administration des substances en VI simple. N'ayant pas testé la constance des effets dans des conditions invariantes de programme de renforcement, il nous est impossible de dire si ces différences traduisent une tolérance médicamenteuse ou l'intervention d'une variable psychophysique nouvelle en raison de l'introduction de la CER.

*Réaction émotionnelle conditionnée*. La suppression des réponses en présence du signal précédant le choc inévitable est, avant toute injection, totale chez tous les sujets. Les modifications du débit de réponses sous l'action des drogues n'affecte en aucune façon cette suppression. Pas plus la chlorpromazine que le chlordiazepoxide ne réduisent donc cette « peur conditionnée », si c'est ainsi qu'il convient d'interpréter cette réaction. Cette observation montre que ce test ne peut être revêtu, à priori, d'une valeur prédictive privilégiée, ou que les substances en cause ne lèvent la réaction émotionnelle conditionnée que lorsqu'elles

ont déjà supprimé toute activité motivée en relation avec le milieu. Lorsqu'on cherche, en clinique, à réduire une anxiété liée à des stimuli extérieurs, on souhaite y parvenir sans passer au préalable par une indifférence et une inertie complète. Puisqu'aucune des deux substances ne lève la réaction émotionnelle conditionnée, on peut affirmer qu'elles n'altèrent pas la discrimination d'un stimulus auditif, largement au-dessus du seuil bien entendu.

PROGRAMME D'ÉVITEMENT EN CAGE DE SKINNER (FIG. 2.)

*Chlorpromazine* : La réduction du nombre de réponses se marque dès les doses de 0,5 et 1 mg, chez tous les sujets.

*Chlordiazepoxide* : Nulle part on n'observe d'accroissement de l'activité conditionnée rencontré dans les programmes à renforcement positif. Chez tous les sujets, le chlordiazepoxide réduit le comportement d'évitement. Cet effet, sensible chez certains sujets dès 4 ou 8 mg, n'apparaît chez d'autres qu'à 18 ou 30 mg. L'allure des courbes individuelles est plus capricieuse que pour les deux autres substances.

*Conclusions* : Les deux substances agissent dans le même sens : la réduction de l'activité d'évitement. La chlorpromazine altère ce comportement à des doses relativement faibles.

PROGRAMME D'ÉVITEMENT EN CAGE CIRCULAIRE (FIG. 2.)

La comparaison de ce programme avec le précédent est particulièrement éclairante puisque la seule différence réside dans la définition de la réponse - appui sur un levier d'un côté, locomotion de l'autre.

*Chlorpromazine* : L'effet réducteur général se retrouve mais à partir de doses plus élevées. Il faut atteindre la dose de 2 mg chez 3 des sujets, 1 mg chez le 4<sup>e</sup> pour que se marque la réduction observable à doses plus faibles en cage de Skinner.

*Chlordiazepoxide* : Une augmentation d'activité se marque chez 3 des sujets de façon très prononcée (voir rat 484, aux doses de 8, 12 et 18 mg). Il faut atteindre des doses très élevées (40 à 60 mg) pour obtenir la diminution d'activité. Cette dissociation de l'effet du chlordiazepoxide sur deux programmes ne différant que par le type de réponse constitue un exemple particulièrement frappant d'interaction drogue-comportement.

*Conclusions* : Le chlordiazepoxide se distingue à nouveau nettement dans ce programme de la chlorpromazine. Cette substance réduit l'activité conditionnée d'évitement de façon homogène, à des doses plus élevées que dans un programme d'évitement en faisant intervenir une réponse moins automatisée. Il est possible que la réponse locomotrice d'un niveau plus élémentaire soit plus résistante.

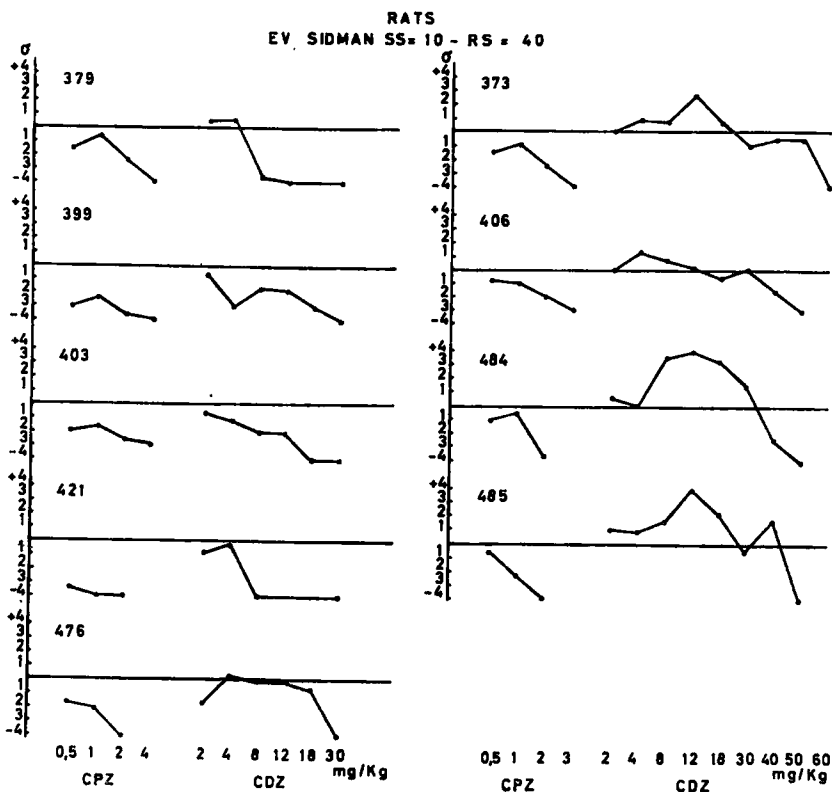


FIG. 2. ACTION DE LA CHLORPROMAZINE (CPZ) ET DU CHLORDIAZEPOXIDE (ODZ) SUR DEUX CONDITIONNEMENTS D'ÉVITEMENT SANS SIGNAL AVERTISSEUR — À gauche : réponse d'appui sur un levier en cage de Skinner ; à droite : réponse locomotrice en cage circulaire. En abscisse : les doses. En ordonnée : les déviations par rapport à la moyenne contrôle, exprimées en écarts types. Chaque graphique rassemble les résultats d'un sujet — ACTION OF CHLORPROMAZINE (CPZ) AND CHLORDIAZEPOXIDE (ODZ) ON TWO TYPES OF AVOIDANCE BEHAVIOR WITHOUT WARNING STIMULUS — On the left : lever-pressing response in a Skinner box ; on the right : locomotor response in a circular box. Abscissa : doses of the drugs ; ordinate : deviation from the pre-drug mean, in standard deviation scores. Each graph is for one individual subject.

PROGRAMME D'AJUSTEMENT À UN STIMULUS ÉLECTRIQUE (FIG. 3)

Les résultats à ce test ont été analysés à deux points de vue : d'une part l'activité - nombre de réponses - en cours des périodes de stimulation fournit une mesure comparable à celle que nous avons utilisée dans les autres programmes. D'autre part, le niveau d'intensité toléré fournit un indice de la modification de la réactivité à un stimulus douloureux.

En ce qui concerne l'activité conditionnée, les courbes de la Figure 3 montrent que les deux substances agissent dans le même sens : il y a réduction. On retrouve ici, comme dans le programme d'évitement en cage de Skinner, une similitude d'effet entre le chlordiaze-poxide et la chlorpromazine.

Le seuil de tolérance, exprimé en intensité moyenne de niveau du choc, se situe, à l'état normal, et pour chacun des animaux, autour de 0,1 Ma. Les résultats des tests pharmacologiques sont rassemblés à la Figure 3. Les substances entraînent une augmentation du seuil. La chlorpromazine à la dose la plus élevée (6 mg) amène le seuil à des niveaux allant, selon les sujets, de 0,45 Ma à 1,7 Ma. Le chlordiaze-poxide, à la dose de 12 mg, provoque une augmentation qui situe le seuil entre 0,2 et 0,45 Ma ; une dose de 30 mg la porte, selon les sujets, entre 0,6 et 1,95 Ma.

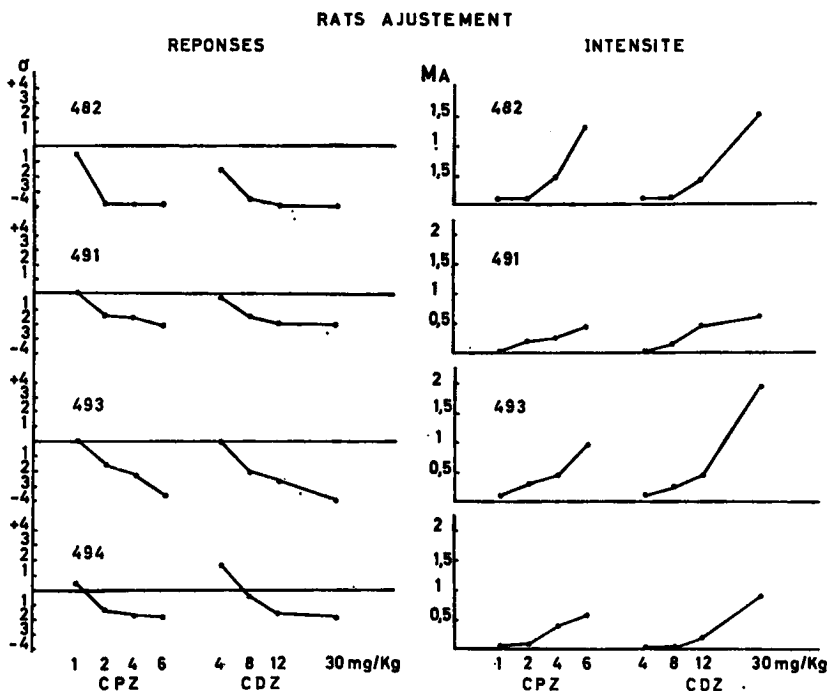


FIG. 3. ACTION DE LA CHLORPROMAZINE (CPZ) ET DU CHLORDIAZEPOXIDE (CDZ) SUR LE COMPORTEMENT DANS UN PROGRAMME D'AJUSTEMENT — À gauche : débit de réponse, exprimé en écarts types par rapport à la moyenne contrôlée. À droite : intensité du choc tolérée (ordonnée : intensité du choc en milliampères). Abscisse : les doses. Chaque graphique rassemble les résultats d'un sujet — ACTION OF CHLORPROMAZINE (CPZ) AND CHLORDIAZEPOXIDE (CDZ) ON BEHAVIOR IN A TITRATION SCHEDULE — On the left : response-rate (ordinate : deviation from the control mean, in standard deviation scores ; abscissa : doses of the drugs). On the right : tolerated level of shock intensity, in milliamps. Each graph is for one individual subject.

*Conclusions* : Le sens général de l'effet des deux substances est le même : réduction de l'activité conditionnée d'échappement et augmentation du seuil de tolérance. Ces deux substances, qui ne sont pas considérées comme analgésiques, augmenteraient le seuil de tolérance par suite, soit d'une « indifférence » générale aux stimulations extérieures, soit d'une impossibilité d'y réagir par des réponses antérieurement acquises.

#### DISCUSSION

La chlorpromazine produit dans tous les cas une réduction de l'activité conditionnée, indépendamment du type de renforcement, du type de réponse ou du type de programme. Si l'on s'en tient au sens général de l'effet, il n'y a donc pas de phénomène d'interaction entre drogue et comportement. Cette interaction n'intervient que dans l'efficacité des différentes doses. La réduction d'activité se marque à des doses plus faibles dans certains programmes que dans d'autres. Pour les programmes avec renforcement alimentaire, le comportement acquis se montre plus résistant dans le programme de renforcement à intervalle fixe. Les programmes comportant une stimulation électrique se hiérarchisent, du plus résistant au plus fragile, dans l'ordre suivant : programme d'ajustement, programme d'évitement avec réponse locomotrice (cage circulaire), programme d'évitement avec réponse « pression sur levier » (cage de Skinner).

Le chlordiazepoxide se distingue par des effets en sens inverse apparaissant régulièrement dans certains programmes. On assiste à un accroissement de l'activité conditionnée pour certaines doses dans le programme à intervalle fixe, à intervalle variable et d'évitement en cage circulaire. On note exclusivement la réduction d'activité dans les programmes d'évitement en cage de Skinner et d'ajustement. Il y a donc un phénomène très net d'interaction drogue et comportement.

L'interprétation des données de ces expériences est toujours extrêmement difficile et hasardeuse. Il ne suffit pas de chercher à déterminer l'effet « anxiolytique » dans un programme à composante émotionnelle, pour affirmer qu'une drogue qui dans ce programme réduit l'activité conditionnée, est « tranquillisante ». Dans le cas de la chlorpromazine, on serait tenté de dire que la diminution d'activité dans les programmes à renforcement négatif est dû à cette propriété tranquillisante. Toutefois, cette diminution se retrouve également dans les situations non aversives et par ailleurs la « réaction émotionnelle conditionnée » du programme VI + CER perdure. Il est donc bien plus probable que cet effet général et régulier de diminution de l'activité conditionnée dépend d'un effet général de ce neuroleptique. Par ailleurs, le fait que cette drogue désorganise les comportements acquis uniquement par cette diminution semble indiquer que la substance n'agit pas sur les processus mêmes de l'apprentissage. Nous pensons avec Posluns (1962)

que l'effet de la chlorpromazine résulte d'une action centrale provoquant un ralentissement de l'intégration et du déclenchement de l'acte moteur sans atteinte, aux doses moyennes, à la qualité de ces processus.

Ceci expliquerait notamment dans les relations dose-effet entre les divers programmes que l'évitement en cage circulaire qui demande une réponse motrice plus automatique, plus fondamentale ne soit sensible qu'à des doses relativement plus élevées que celles qui se révèlent efficaces en cage de Skinner.

L'interprétation des résultats obtenus sous chlordiazepoxide est nettement plus complexe.

S'il existe une certaine homogénéité d'effet au niveau des programmes à renforcement positif, le sens général correspondant à un accroissement de l'activité conditionnée pour certaines doses, les résultats obtenus dans les programmes à renforcement négatif sont plus complexes.

L'élément qui nous paraît important à relever est l'opposition d'effet entre les deux programmes d'évitement de Sidman. En cage circulaire, on observe à certaines doses une augmentation nette de l'activité conditionnée. Il faut monter à des doses très importantes (40 à 60 mg/kg) pour obtenir une diminution qui à ce niveau correspond à une ataxie par surdosage.

Par contre, en cage de Skinner, la diminution s'observe d'emblée à des doses entre 2 et 4 mg/kg. Cette opposition d'effet basée uniquement sur une modification dans le type de réponse exigée ne peut pas être interprétée sur la base des données de notre expérience. Il serait souhaitable de reprendre une analyse semblable sur d'autres diazépines ainsi que sur des myorelaxants appartenant à des groupes chimiques différents (méprobamate, méphénésine). Une recherche semblable permettrait de déterminer s'il s'agit d'un effet central ou périphérique, spécifique ou non, résultant d'une action myorelaxante ou bien s'il s'agit d'un phénomène dont l'explication doit être trouvée dans une autre propriété de la substance.

#### RÉFÉRENCES

- FERSTER C., SKINNER B.F., *Schedules of reinforcement*. New York, Appleton Century-Crofts, 1957.
- POSLUNS D., An analysis of chlorpromazine. Induced suppression of the avoidance response. *Psychopharm.*, 1962(3), 361-373.
- RAY O.S., BIVENS L.W., Chlorpromazine and amphetamine effects on three operant and on four discrete trial reinforcement schedules. *Psychopharm.*, 1966 (10), 32-43.
- RICHELLE M., Action du chlordiazepoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1962(140), 434-449.
- RICHELLE M., XHENSEVAL B., FONTAINE O., THONÉ L., Action of chlordiazepoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1962 (1), 381-391.

Laboratoire de Psychologie Expérimentale  
32 Boulevard de la Constitution  
Liège