

UDPSY-191  
68-004

Faculté de Psychologie et des  
Sciences de l'Education  
**UNITE DE DOCUMENTATION**  
Université de Liège, B-32  
B-4000 LIÈGE  
Tél. 041/56 20 27.- Fax 041/56 29 44

# L'intégration du comportement comme variable dans la recherche psychopharmacologique

PAR

Marc RICHELLE

(Liège)

## SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION .....	150
1. NÉCESSITÉ DE L'ANALYSE DU COMPORTEMENT AU TITRE DE VARIABLE DÉPENDANTE...	154
2. PROBLÈMES DE MÉTHODES ET DE CONCEPTS. EXIGENCES, POSSIBILITÉS ET LIMITATIONS.	157
<i>Présence ou absence d'un effet sur le comportement. Homogénéité intra-individuelle, inter-individuelle et interspécifique de cet effet.</i> .....	165
<i>Durée d'action</i> .....	167
<i>Relation dose-effet</i> .....	168
<i>Antagonisme, synergie et potentialisation</i> .....	168
3. PROBLÈMES DE GÉNÉRALISATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES .....	171
4. FAITS DE COMPORTEMENT ET CONCEPTS PSYCHOLOGIQUES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE.	175
5. LE COMPORTEMENT COMME VARIABLE INDÉPENDANTE .....	180
6. QUELQUES PROBLÈMES PARTICULIERS POSÉS PAR LA PHARMACOLOGIE DU COMPORTEMENT .....	184
a) <i>La persistance des effets</i> .....	184
b) <i>Aspects comportementaux de la tolérance</i> .....	185
c) <i>Les toxicomanies</i> .....	190
RÉSUMÉ ET CONCLUSION .....	194
BIBLIOGRAPHIE .....	197

## INTRODUCTION

La révolution thérapeutique amorcée il y a quinze ans avec les premiers succès cliniques de la chlorpromazine a déclenché un courant de recherche expérimentale d'un type nouveau, caractérisé par la prise en considération systématique des faits de comportement, jusque-là totalement négligés des pharmacologues. Ce domaine a connu une expansion étonnamment rapide. Stimulée par les progrès des applications cliniques des substances psychotropes et par la prolifération des nouvelles synthèses chimiques, la recherche psychopharmacologique s'est développée, à certains égards, d'une manière désordonnée, improvisant parfois ses méthodes, ou les empruntant au hasard aux sciences psychologiques, adoptant sans discernement des concepts et des formes d'interprétation inadéquats, généralisant souvent à la légère les données limitées d'une expérience. Plusieurs revues exclusivement ou partiellement consacrées à ce que l'on pourrait appeler la pharmacologie du comportement, de multiples et copieux colloques, témoignent assurément de la fécondité de ces tâtonnements (FEATHERSTONE et SIMON, 1959 ; COLE et GERARD, 1959 ; GARATTINI et GHETTI, 1957 ; BRADLEY et coll., 1959 ; ROTHLIN, 1961 ; BRADLEY et coll., 1963 ; MIKHEL'SON et LONGO, 1965 ; BENTE et BRADLEY, 1965 ; BRILL et coll., 1967).

Il est opportun de tenter d'évaluer la contribution de l'analyse du comportement à la pharmacologie, à la lumière de l'expérience des quinze années écoulées. Comme en toute approche interdisciplinaire, il importe ici de s'assurer que les apports d'une science auxiliaire, en l'occurrence la psychologie, sont correctement intégrés, et que les méthodes et concepts auxquels il est fait appel sont envisagés dans une même perspective par les physiologistes et les pharmacologues d'une part, les spécialistes du comportement d'autre part. Des problèmes méthodologiques et théoriques centraux requièrent discussion, si l'on veut faire de la pharmacologie du comportement un domaine de la pharmacologie non moins rigoureux que les autres dans ses exigences, et non un magasin d'arguments, rarement validés, pour justifier des extrapolations à la thérapeutique.

Il faut en premier lieu s'interroger sur la nécessité même de l'analyse du comportement. A-t-elle sa place, à côté de l'analyse physiologique et biochimique, et complémentaiement, ou demeure-t-elle marginale et facultative ? Est-elle provisoire, et appelée à disparaître avec les progrès de la pharmacologie physiologique et biochimique des substances psychotropes, ou est-elle essentielle, inhérente à la nature des phénomènes étudiés ?

En second lieu, on se demandera si les sciences du comportement sont en me-

sure de proposer des méthodes expérimentales suffisamment élaborées pour servir à une analyse des effets des drogues sur le comportement. Les exigences et les difficultés de ces méthodes seront soulignées, leurs apports et leurs limitations illustrés.

En troisième lieu, nous discuterons les problèmes très particuliers que pose la généralisation des données comportementales, et notamment les tentatives, si fréquentes à titre implicite ou explicite, d'extrapolation de l'animal au sujet humain atteint de troubles psychologiques.

En quatrième lieu, nous analyserons les emprunts conceptuels que la pharmacologie fait à la psychologie. Nous verrons que souvent d'abusives simplifications, qui nous ramènent à une psychologie du siècle passé, servent de support à des classifications de substances, le pharmacologue faisant indûment confiance à des conceptions qui n'ont plus cours dans les sciences du comportement contemporaines.

En cinquième lieu, nous envisagerons l'intégration du comportement comme *variable indépendante* dans la recherche psychopharmacologique. Le type de relation entre l'organisme et son environnement peut revêtir une valeur explicative dans l'interprétation des modalités d'action d'une substance pharmacologique. L'analyse de ce que l'on a appelé l'*interaction drogue-comportement* (SIDMAN, 1956) constitue l'un des apports les plus originaux et les plus fondamentaux de l'étude expérimentale du comportement à la psychopharmacologie.

La manipulation du comportement, que ce soit à titre de variable dépendante ou indépendante, fournit parfois des résultats dont ne peuvent rendre compte les modèles explicatifs habituels du pharmacologue. L'analyse du comportement aboutit ainsi, non seulement à informer le pharmacologue sur les aspects comportementaux de l'action pharmacologique, mais à stimuler sa propre recherche des mécanismes pharmacodynamiques.

Enfin, si les sciences du comportement peuvent apporter quelques contributions à la pharmacologie, elles tirent elles-mêmes profit de cette rencontre interdisciplinaire. On peut s'attendre à ce que des mécanismes de comportement se trouvent éclairés par les données pharmacologiques.

\*  
\* \*

Nous discuterons ces divers problèmes du point de vue d'une science expérimentale du comportement. L'orientation du présent rapport est essentiellement méthodologique et théorique. Nous n'avons nullement visé à fournir une revue des innombrables travaux parus en pharmacologie du comportement, utilisant les techniques les plus diverses, portant sur une quantité impressionnante de substances. Les travaux cités serviront d'illustration aux problèmes que nous tenterons de clarifier. Utiles partout, les mises au point méthodologiques nous paraissent particulièrement nécessaires lorsque plusieurs disciplines se trouvent associées, dans un courant de recherche au rythme peut-être trop rapide, et lorsque

les disciplines en présence se trouvent à des niveaux de développement fort disparates, comme c'est le cas entre une physiologie et une pharmacologie déjà vénérables, et une jeune psychologie, peut-être trop tôt sollicitée par ses aînées.

L'étude des substances psychotropes peut être dominée par différentes préoccupations. On peut mettre au premier plan le souci d'identifier des produits nouveaux, qui méritent d'être proposés pour des essais cliniques ; l'efficacité du *screening* peut dicter l'usage de méthodes dont la valeur prédictive n'est fondée sur aucune connaissance précise des mécanismes en jeu, mais sur des corrélations (JANSSEN, 1964, 1966 ; JANSSEN et coll., 1965 *a*, 1965 *b*, 1966 ; IRWIN, 1966). On peut envisager avant tout leur action thérapeutique sur les conduites pathologiques chez l'Homme. Seule la recherche clinique peut, à l'heure actuelle, apporter quelque chose dans cette perspective.

On peut enfin viser principalement à décrire puis à expliquer leurs effets aux différents niveaux de l'organisme, à élucider leur mécanisme d'action et à en tirer une classification cohérente.

Ces trois préoccupations ne sont pas étrangères l'une à l'autre. Il est clair que chaque fois qu'un mécanisme de base est élucidé, le *screening* s'en trouve amélioré. Il est clair que les résultats du *screening* retentissent directement sur la thérapeutique. Il est clair enfin que la compréhension des mécanismes d'action progresse fréquemment à la lumière des observations cliniques, occasions de découvertes ou de vérification.

Nous ne nous plaçons ni dans la perspective du *screening* ni dans celle de l'application thérapeutique. S'agissant de comportement, ce choix entraîne sans doute des exigences méthodologiques et des cadres théoriques différents. Une recherche purement corrélationnelle en vue du *screening* peut, par exemple, ignorer les mécanismes psychophysiologiques qui sous-tendent un test de comportement. Mais si nous voulons comprendre dans tous ses aspects les mécanismes d'action d'une drogue, il nous faut comprendre les comportements qui nous servent de témoins, et pourquoi la drogue les altère.

Une recherche clinique décrira des modifications du comportement sous l'effet des drogues dans un langage qu'il est très difficile de mettre en correspondance avec le langage de la psychologie expérimentale. Les faits du comportement qu'observe le psychiatre ne sont pas les mêmes, généralement, que ceux que manipule l'expérimentateur. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet. Ce que nous voulons souligner dans ces remarques introductives, c'est que le psychologue pénétrant dans le laboratoire de pharmacologie n'y apporte nullement, transposées dans le cadre expérimental, les données de la clinique psychiatrique.

Comme le soulignait SKINNER : « une science du comportement, tout comme la biochimie ou l'immunologie, etc..., ne se formulera pas en terme de santé et de maladie, mais en termes de fonctions de l'organisme » (SKINNER, 1959).

La quasi-totalité des exemples auxquels nous aurons recours sont tirés d'études sur l'animal. Ceci est la conséquence des exigences méthodologiques que nous discuterons plus loin. Les études pharmacologiques sur le comportement chez des sujets humains normaux sont relativement peu nombreuses. Elles font appel,

généralement, à des techniques qui ne permettent pas de comparaison avec les recherches sur l'animal et présentent peu de points communs avec les recherches cliniques. Sans être plus prédictives par rapport à la thérapeutique (qualité qui ne justifierait pas, en tout état de cause, leur prise en considération dans la perspective que nous adoptons ici), elles offrent infiniment moins de possibilités d'analyse.

---

## 1. NÉCESSITÉ DE L'ANALYSE DU COMPORTEMENT AU TITRE DE VARIABLE DÉPENDANTE

Le critère décisif qui amène à classer une substance parmi les psychotropes est son action au niveau du comportement. Quels que soient les effets mis en évidence au niveau physiologique ou biochimique, les effets comportementaux ne peuvent se vérifier que par une analyse du comportement.

Ce truisme n'est pas, en fait, aussi généralement accepté qu'on pourrait s'y attendre. Souvent, l'étude du comportement n'est considérée que comme une étape provisoire, dans laquelle on se résoudrait à une approche macroscopique grossière, jusqu'au moment où les progrès de la neurochimie et de la neurophysiologie permettront de réduire les effets psychopharmacologiques à des mécanismes plus fondamentaux. Cette façon de voir explique peut-être que des biochimistes, des pharmacologues, des physiologistes qui ont recours à des méthodes d'analyse du comportement n'y fassent pas montre des mêmes exigences qu'en leur propre discipline.

Lorsqu'on étudie le fonctionnement du système nerveux central, en neurophysiologiste, ou ses altérations sous l'action des drogues, en psychopharmacologue, on ne peut échapper à une analyse des faits du comportement et par conséquent à la nécessité de développer des techniques qui, à ce niveau du vivant, répondent aux mêmes critères de rigueur que celles dont on use dans les autres domaines biologiques. En premier lieu, les relations fonctionnelles de l'organisme avec son milieu introduisent des variables nouvelles, que ni le physiologiste, ni le biochimiste ne rencontrent dans leurs manipulations. Prenons un exemple simple : la notion de renforcement définie comme un événement augmentant la probabilité d'émission d'une réaction qui en est la condition, n'a pas son équivalent en physiologie, ni en biochimie. Son analyse expérimentale requiert des méthodes particulières, développées par la psychologie. En second lieu, les descriptions et les explications des pharmacologues du système nerveux central comme des neurophysiologistes n'ont aucune signification si ce n'est par référence à une description des comportements. Ce que l'on attend du neurophysiologiste qui se penche sur les substrats et corrélats organiques du langage, c'est un modèle, expérimentalement vérifié, qui rende compte du langage tel que le décrivent linguistes et psychologues. Ce que l'on attend du pharmacologue cherchant à élucider la pharmacodynamie d'un psychotrope, c'est un modèle qui explique pourquoi la drogue agit dans tel sens sur tel type de comportement et non autrement.

Il va de soi que si les corrélations entre les niveaux physiologique, biochimique

et comportemental étaient clairement établies, l'expérimentation à l'un quelconque de ces niveaux pourrait devenir hautement prédictive de ce qui se passe aux deux autres (encore que non totalement superposables, en raison des variables propres à chaque niveau d'analyse, comme il vient d'être rappelé). Mais ces corrélations sont encore pour la plus grande part inconnues, si ce n'est pour les formes les plus élémentaires des conduites. Très souvent, la description au niveau du comportement se révèle la plus nuancée, comme le notait finement BUSER à propos des corrélations entre tracé électroencéphalographique et comportement conditionné sous l'effet de substances pharmacologiques. « Force est de constater, écrit BUSER, que des actions comportementales aussi subtiles que l'allongement des latences ou l'élimination des « activités gestuelles de luxe » sous thiopropérazine, ne s'accompagnent d'aucune altération claire du tracé. Il n'est pas douteux que dans ce cas l'observation du comportement prévaut amplement sur l'analyse électrophysiologique » (BUSER, 1965).

De nombreux exemples peuvent être trouvés dans la littérature psychophysiological et psychopharmacologique. Une étude de Ross et coll. (1962) pourra servir d'illustration. Des singes sont entraînés à deux types de conditionnement alternant au cours d'une même séance expérimentale. Le premier conditionnement, associé à un stimulus lumineux, impose à l'animal d'espacer ses réponses motrices d'un délai de 21 s, pour obtenir un renforcement alimentaire. Le second conditionnement consiste à éviter un choc électrique, non précédé d'un signal avertisseur (SIDMAN, 1953). Ces deux modalités de contrôle par l'environnement donnent lieu à deux formes de comportement nettement distinctes. L'enregistrement des tracés électroencéphalographiques à partir d'une dizaine de structures encéphaliques ne traduit aucune différence entre les deux conditionnements. Tout au plus reflète-t-il un état général de vigilance, commun aux deux composantes de la situation, opposées à des périodes creuses. Si l'on administre du pentobarbital (10 mg/kg, I.P.) ou de l'amphétamine (2 mg/kg, I.P.) la composante d'évitement n'est presque pas altérée, tandis que la composante avec régulation temporelle est détériorée par l'amphétamine, complètement perturbée par le pentobarbital. Les altérations des tracés électroencéphalographiques se marquent par un accroissement du rythme, avec des nuances qui permettent de distinguer les substances injectées, *mais non leur action différentielle sur les deux comportements.*

Dans d'autres cas, il y a contradiction entre le comportement et l'interprétation donnée habituellement par le neurophysiologiste ou le pharmacologue à tel indice physiologique. Ainsi, BUSER note la dissociation, observée sous atropine, entre l'activité électrique au niveau du néocortex et le comportement, la première, se caractérisant par des ondes lentes, habituellement associées au sommeil ou à la somnolence, le second traduisant de toute évidence un état vigile, le sujet se déplaçant. La même dissociation se retrouve sous scopolamine et sous Ditrane (ROUGEUL et coll., 1964, 1965). Les effets anorexiantes de l'atropine porteraient à l'écarter dans toute recherche impliquant un renforcement alimentaire. Or, l'activité conditionnée en vue d'un renforcement alimentaire est conservée chez le Rat à travers une large gamme de doses, même si la régularité temporelle des

réponses motrices est altérée (BOREN et NAVARRO, 1959). A doses faibles, n'affectant pas encore la régulation temporelle, on observe un net accroissement du nombre de réponses (fig. 1) (FONTAINE et RICHELLE, 1967).

De telles contradictions ne peuvent être éludées et les faits de comportement ne peuvent être ignorés. Ils amènent à nuancer l'interprétation neurophysiologique ou pharmacologique, notamment en posant des problèmes qui ne seraient pas apparus si la recherche était restée en deçà du comportement.

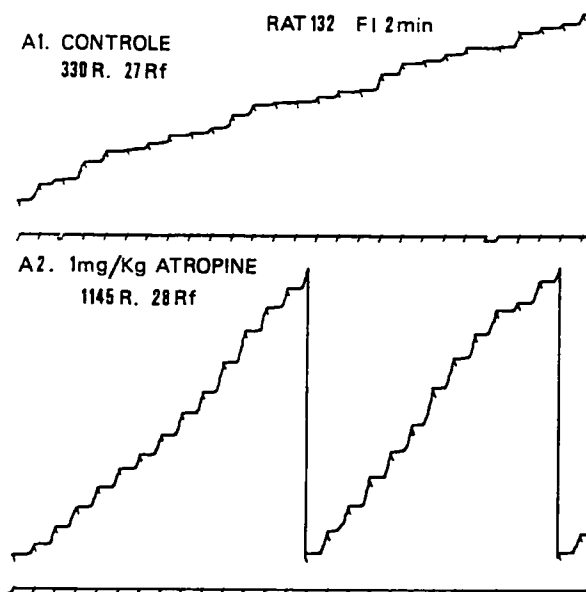


FIG. 1. — Effet stimulant de l'atropine dans un conditionnement à renforcement alimentaire chez le Rat. L'animal est renforcé selon un programme à intervalle fixe de 2 minutes (FI 2) : le renforcement n'est octroyé, à la suite d'une réponse, qu'au terme d'un délai de 2 minutes, à partir du renforcement précédent. Les courbes cumulatives A<sub>1</sub> (contrôle) et A<sub>2</sub> (atropine) correspondent à une h de séance expérimentale (abscisse). Les réponses sont cumulées en ordonnée. La déflexion de la plume traçant la courbe cumulative indique le renforcement. Les portions horizontales de la courbe indiquent une pause ; on remarque la régularité de cette pause après chaque renforcement, traduisant la régulation temporelle spontanée de l'animal. Le tracé horizontal au bas de chaque graphique indique, à chaque déflexion, la fin du délai : la plume revient à sa position initiale dès qu'une réponse renforcée a été émise (d'après FONTAINE et RICHELLE, 1967).

Il apparaît ainsi que l'étude du comportement — et par conséquent l'élaboration d'une méthodologie et de concepts adéquats — s'impose d'elle-même inévitablement lorsqu'on aborde les fonctions du système nerveux central, que ce soit dans la perspective du physiologiste, du biochimiste ou du pharmacologue. De plus, nous ne doutons pas qu'elle puisse indirectement contribuer aux progrès de ces spécialités en les amenant fréquemment à reviser leurs hypothèses, prises en défaut par l'examen des formes les plus structurées que revêt l'adaptation biologique, les comportements.



## 2. PROBLÈMES DE MÉTHODES ET DE CONCEPTS. EXIGENCES, POSSIBILITÉS ET LIMITATIONS

L'importance d'une analyse au niveau du comportement étant admise dans la recherche psychopharmacologique, la question se pose du choix des méthodes. Quelles sont, parmi les multiples techniques couramment ou exceptionnellement employées dans le laboratoire de psychologie ou de psychophysiologie, celles qui répondent actuellement le mieux aux exigences de la recherche psychopharmacologique ? La voie la plus simple, pour résoudre ce problème, est sans doute de définir ces exigences.

*a)* Pour des raisons qui apparaîtront de plus en plus clairement au cours de l'exposé qui suit, toute expérience pharmacologique sur le comportement ne revêt quelque validité qu'au prix d'une observation prolongée. Il sera donc essentiel de disposer d'une technique qui permette un contrôle rigoureux du comportement pendant des périodes allant de plusieurs semaines à plusieurs mois, voire plusieurs années.

*b)* L'on ne peut échapper à l'automatisation des opérations expérimentales si l'on veut réaliser des expériences de longue durée, défiant la patience ou la disponibilité de l'expérimentateur ou enregistrer des événements qui se présentent à des rythmes impossibles à suivre par observation directe. Il existe encore, assez curieusement, une opposition à l'évidente légitimité de l'expérimentation indirecte et automatisée sur le comportement. L'observation directe est toujours enrichissante. Elle est peut-être, actuellement, la seule voie d'approche possible à certains problèmes, en psychologie comparée notamment. Mais elle n'a, par elle-même, aucune supériorité, et on ne voit pas pourquoi elle pourrait prétendre à l'exclusivité dans l'étude du comportement alors que nul ne songe à contester l'intérêt des manipulations expérimentales les plus artificielles, si la solution d'un problème y incite, dans les autres domaines de la biologie.

*c)* Il sera utile de disposer d'une expression aussi bien quantitative que qualitative des variables dépendantes envisagées, afin de faciliter l'enregistrement et le traitement des résultats.

*d)* En deçà du problème de l'extrapolation de l'expérimentation à la thérapeutique clinique se pose, en psychopharmacologie comme d'une manière générale en pharmacologie, celui de l'extrapolation d'une espèce animale à l'autre, et notamment à l'Homme. On attachera naturellement une portée d'autant plus générale à tel effet d'une substance qu'il se vérifiera chez des espèces animales diverses. Ceci suppose que l'expérimentateur soit en mesure de contrôler, chez des espèces différentes, des formes comparables de comportement.

e) Le comportement ne se laisse pas réduire à quelques entités homogènes étiquetées par des désignations abstraites, comme agressivité, émotivité, anxiété, etc... Il traduit la complexité de l'organisation nerveuse, et nous n'avons aucune raison d'imaginer qu'il se puisse décrire en termes plus simples que cette dernière. On ne peut raisonnablement espérer caractériser les propriétés psycho-pharmacologiques d'une substance à partir d'un test comportemental unique. Il importe donc de disposer d'un éventail aussi large que possible de comportements rigoureusement contrôlés, présentant certains points communs, et dont les différences pourront être rapportées avec précision à des manipulations expérimentales définies.

Parmi les méthodes dont disposent les expérimentateurs en psychologie, nous n'en voyons qu'une qui réponde à l'ensemble de ces exigences, à savoir la méthode du conditionnement, et plus spécialement celle du conditionnement opérant, fondée, comme on le sait, sur le contrôle du comportement par ses conséquences. Élaborée par SKINNER dès 1938 au départ des expériences behavioristes d'apprentissage instrumental, cette méthode s'est continuellement enrichie, a trouvé de multiples champs d'application <sup>1</sup>, et a été à l'origine, à côté de la formulation précise de nombreuses lois concernant les comportements acquis, de quelques-unes des découvertes les plus remarquables de la psychologie expérimentale et de la psychophysiologie contemporaines <sup>2</sup>.

Il n'entre pas dans notre propos de décrire en détail la technique du conditionnement opérant (voir pour un exposé détaillé en français, RICHELLE, 1966). Bornons-nous à en rappeler les principes essentiels de façon à faciliter la compréhension des exemples expérimentaux qui seront fournis dans la suite.

Le conditionnement opérant est fondé sur le contrôle du comportement par ses conséquences. Si une réponse de l'organisme est suivie d'un renforcement, elle tend à se reproduire, sa probabilité d'émission augmente. La liaison réponse-renforcement est totalement arbitraire, n'importe quelle réponse, pourvu qu'elle fasse partie du répertoire actuel ou virtuel de l'organisme, peut être placée sous contrôle de n'importe quel renforcement. Le choix de la réponse dans une expérience donnée dépendra du problème envisagé. On s'attachera autant que possible à choisir une réaction aisément convertible en un signal électrique, afin de permettre l'automatisation. La plupart des recherches sur mammifères ont repris

1. Les applications fructueuses du conditionnement opérant vont, dans le cadre du laboratoire, de la psychophysique la plus précise, même chez l'animal (voir par exemple BLOUGH, 1958) à la production de lésions viscérales induites par les conditions de l'environnement (voir BRADY et coll., 1958), en passant par l'analyse des régulations temporelles acquises (RICHELLE, 1967), la mesure des motivations, l'établissement des discriminations au niveau proprioceptif (HEFFERLINE et PERERA, 1963), les recherches psychopharmacologiques qui nous occupent dans le présent rapport, etc... En dehors du laboratoire, le conditionnement opérant a été employé comme technique de contrôle du comportement des animaux soumis aux vols spatiaux (ROHLES et coll., 1963) ; il est à la base des méthodes d'instruction programmée dans l'enseignement, et sous-tend une grande partie des procédures psychothérapeutiques proposées par la *behavior therapy*.

2. Parmi ces découvertes, citons, d'un intérêt particulier pour les physiologistes, celle du caractère renforçant de certaines stimulations électriques intracrâniennes (OLDS et MILNER, 1954) et celle, toute récente, de la possibilité de conditionner selon le schéma du conditionnement opérant des réactions viscérales comme le rythme cardiaque ou les contractions intestinales (MILLER, 1967 ; MILLER et CARMONA, 1967 ; TROWILL, 1967 ; MILLER et DICARA, 1967).

à la technique originale de SKINNER la fameuse réponse d'appui sur un levier. Sa commodité et son usage très répandu ne peuvent naturellement faire oublier que la variable réponse doit être considérée très attentivement en psychopharmacologie, une substance pouvant affecter de manière très différente deux réactions motrices en raison de la complexité plus ou moins grande des intégrations nerveuses dont elles dépendent. Nous en verrons plus loin des exemples. Le renforcement, choisi lui aussi de façon à être automatisé, sera dit positif lorsque le sujet émettra des réponses pour le faire apparaître : la nourriture, la boisson, l'accès au partenaire sexuel, la stimulation électrique de certaines régions du cerveau sont des renforcements positifs. Il sera dit négatif lorsque la réponse aura pour effet de mettre fin à une stimulation aversive (échappement) ou de l'éviter par anticipation (évitement) : on utilise généralement le choc électrique ; une lumière, un son intenses peuvent, dans certains cas, être employés.

A partir de la relation élémentaire entre une réponse et un renforcement, des combinaisons très variées peuvent être réalisées, qui font intervenir des systèmes de motivations divers, des composantes perceptives, motrices ou émotionnelles définies, dans des formes plus ou moins complexes d'adaptation à l'environnement. Il existe quantité de ces combinaisons ou programmes de renforcement (schedules of reinforcement) et sans doute est-il possible d'en imaginer beaucoup d'autres. On les trouvera décrit, notamment, dans FERSTER et SKINNER (1957) et RICHELLE (1966). Nous serons amenés à en décrire quelques-uns en cours d'exposé.

Cette technique répond aux exigences de la recherche psychopharmacologique formulées ci-dessus. Elle centre l'attention sur le comportement de l'organisme individuel, étudié pendant des périodes prolongées, fournissant les moyens de mettre en évidence la fidélité des comportements observés dans les phases de contrôle et les phases d'administration de substances. La figure 2 montre, à plus de 2 ans d'intervalle, la constance d'un comportement impliquant une régulation temporelle chez un chat, et la constance de l'effet d'une même dose de chlordiazepoxide.

Elle est entièrement automatisable et se prête à des séances prolongées (nous laissons couramment des animaux dans des programmes d'évitement pendant toute la nuit) comme à l'enregistrement de réactions qu'il serait impossible à l'observateur humain le plus entraîné de compter. La figure 3 montre, chez un chat ayant reçu une injection d'amphétamine (0,5 mg/kg), un débit de réponses atteignant 4 770 en une heure.

La technique fournit, dans le débit de réponses et la distribution des réponses dans le temps, une possibilité de quantifier le comportement, qualitativement caractérisé déjà par les modalités propres au programme de renforcement employé.

Elle permet d'obtenir des types de comportement tout à fait comparables d'une espèce à l'autre, rendant possible la comparaison interspécifique des effets pharmacologiques (RICHELLE, 1963). La figure 4 montre l'équivalence d'un comportement dans le même programme à intervalle fixe chez le Chat et le Rat, et son altération par une dose à peu près équivalente de chlordiazepoxide.

De telles comparaisons peuvent s'étendre à des sujets humains, pourvu que soient réunies des conditions expérimentales adéquates. MECHNER et coll. (1961) ont montré la similitude d'effet de l'amphétamine et du méthylphénidate sur deux types de conditionnement chez le Rat et chez l'Homme.

Elle met à la disposition de l'expérimentateur une gamme illimitée de compor-

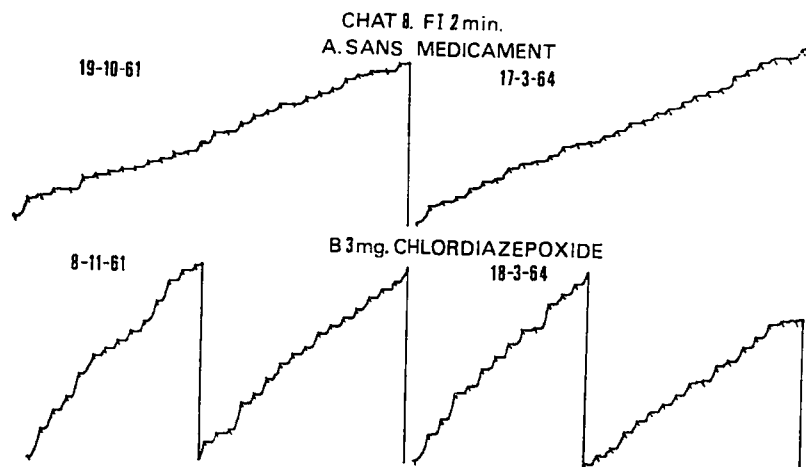


FIG. 2. — Constance d'un comportement et de sa modification par une substance pharmacologique chez un chat, à deux ans et demi d'intervalle. A) Comportement dans un conditionnement sur programme à intervalle fixe de 2 mn sans médicament. B) Effet stimulant d'une même dose de chlordiazépoxyde. Pour la lecture des tracés, voir fig. 1. L'abscisse correspond à 1 h, la plume cumulative revient à 0 sur l'ordonnée après 525 réponses.

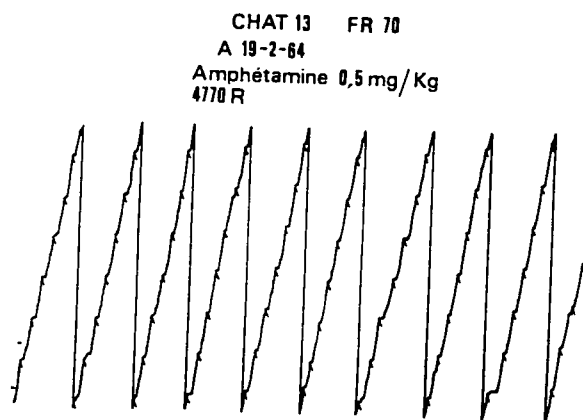


FIG. 3. — Exemple de débit de réponses élevé, qui défierait l'attention soutenue d'un observateur, sous l'effet de l'amphétamine (0,5 mg/kg) chez le Chat. L'animal est renforcé par une ration de lait selon un programme à proportion constante (FR) : un renforcement est octroyé chaque fois que 70 réponses d'appui sur une pédale ont été émises. L'abscisse correspond à 1 h de séance expérimentale ; la plume cumulative revient à 0 sur l'ordonnée après 500 réponses.

tements, ne différant parfois que par un détail, mais toujours rapportés à une opération expérimentale connue. Ceci permet à la fois une différenciation beaucoup plus nuancée des drogues et une analyse du rôle que joue la variable comportement elle-même dans leur modalité d'action. Ce dernier problème sera discuté de manière approfondie plus loin (voir 5).

Si nous examinons quelques-unes des techniques auxquelles les psychopharmacologues ont eu recours depuis une quinzaine d'années, nous voyons qu'aucune d'entre elles ne réunit tous ces caractères.

Certaines d'entre elles portent sur des comportements innés spécifiques, tels le tissage de la toile chez l'Araignée, ou la réaction agressive du poisson siamois combattant (WITT, 1956 ; WALASZEK et ABOOD, 1956). Ces méthodes, qui ont connu une certaine faveur dans les débuts de la psychopharmacologie expérimentale, ont été rapidement abandonnées. Leurs résultats sont en effet impossibles à interpréter en l'absence d'une connaissance précise des substrats physiologiques des comportements envisagés. Il ne peut être question, d'autre part, de les géné-

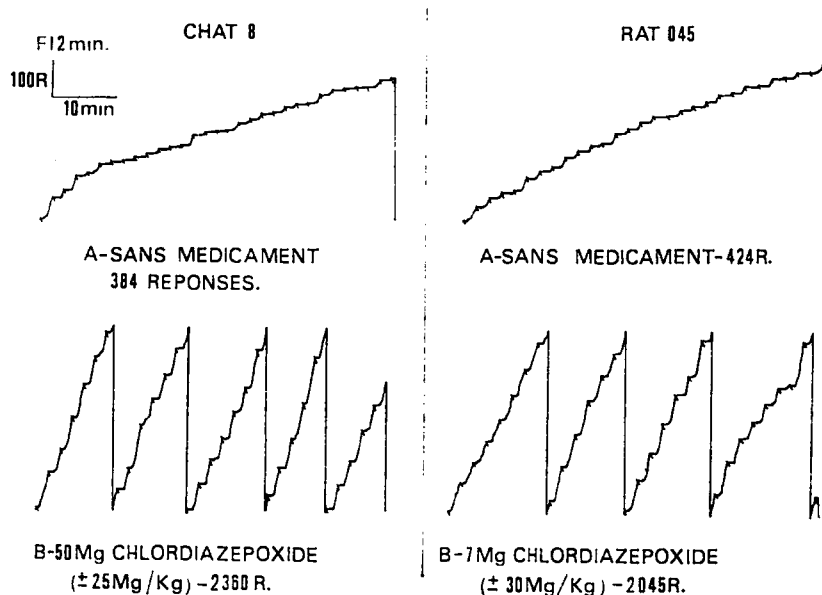


FIG. 4. — Comparaison interspécifique ; les mêmes modalités de relation réponse-renforcement engendrent, chez le Rat et le Chat, le même type de comportement. Comportement contrôlé par un programme à intervalle fixe, avec renforcement alimentaire liquide ; *en haut*, à gauche : chez le Chat ; à droite : chez le Rat. *En bas*, altération de ces comportements par une dose à peu près équivalente de chlordiazepoxide (25 et 30 mg/kg). Voir fig. 1 et 2 pour détails concernant la lecture des tracés (d'après RICHELLE, 1963).

raliser à d'autres espèces, ni même de les comparer à ceux que l'on obtiendrait sur d'autres espèces, puisque leur caractère strictement spécifique interdit *a priori* toute comparaison.

De telles conduites spécifiques prennent un intérêt certain lorsque leur neurophysiologie est élucidée. C'est le cas, exceptionnel d'ailleurs, de la réaction agressive du Rat vis-à-vis de la Souris, décrite et analysée par KARLI (1956). Leur étude psychopharmacologique ne peut conduire à prédire l'action des substances sur d'autres formes possibles de comportements agressifs, comme l'indique l'inefficacité d'une très vaste gamme de produits divers, dont certains modifient, chez l'Homme notamment, des conduites agressives de type différent (KARLI, 1959, 1961 ; JANSSEN et coll., 1962) ; elle amène, bien plus utilement, à formuler des hypothèses précises sur le site d'action (HOROWITZ et coll., 1966).

Les comportements sociaux ne se prêtent guère actuellement qu'à l'observation directe. Ceci impose d'importantes limitations à leur emploi en psychopharmacologie, malgré la valeur des travaux où ils ont été envisagés (HEIMSTRA, 1962 *a*, 1962 *b* ; HEIMSTRA et McDONALD, 1962 *a*, 1962 *b* ; Mc DONALD et HEIMSTRA, 1965 ; HEIMSTRA et SALLÉE, 1965 ; SILVERMAN, 1966). Leur utilisation semble appelée à se développer, grâce à la combinaison de l'observation avec les techniques de conditionnement et grâce à la télémétrie pour le contrôle et l'enregistrement aux niveaux comportemental et neurophysiologique. DELGADO (1965) a fait dans ce domaine œuvre de pionnier dans ses travaux sur le comportement spontané des singes en groupes. Tandis que le comportement des animaux est observé, spécialement dans ses aspects sociaux, et que des tracés électroencéphalographiques sont réalisés à distance, des stimulations électriques intracérébrales, contrôlées par l'expérimentateur ou par l'un des membres du groupe, modifient, en plus ou en moins, les réactions agressives des sujets dominants. Des substances pharmacologiques sont injectées dans des sites déterminés du cerveau à l'aide de chemitrodes également commandées par télémétrie.

L'activité motrice spontanée a fréquemment servi de critère dans la recherche psychopharmacologique et a pris place parmi les tests de *screening*. Les techniques les plus diverses ont été appliquées à l'actométrie. Leurs résultats ne résument naturellement pas l'action d'une drogue sur le comportement. Il y a très souvent dissociation entre l'effet sur l'activité spontanée et sur l'activité conditionnée. Ainsi, plusieurs tranquillisants mineurs réduisent l'activité spontanée, laissant, à l'observation directe, penser à une sédation motrice de l'animal, mais se révèlent stimulants de l'activité conditionnée dès que le sujet est placé dans la cage expérimentale. Une telle dissociation se rencontre, pour le chlordiazepoxide, chez le Rat, le Chat et le Singe (RANDALL, 1961 ; RICHELLE, 1962 ; RICHELLE et coll., 1962 ; COOK et KELLEHER, 1962). Afin d'évaluer, dans la modification d'un comportement conditionné, la part qui revient à l'action d'une drogue sur l'activité spontanée et la part qui revient à son action sur des composantes fonctionnelles de la réponse en tant qu'instrument d'adaptation à l'environnement, nous avons mis au point une technique très simple permettant une mesure de l'activité locomotrice spontanée et l'utilisation de la même réponse locomotrice comme réponse d'évitement (FONTAINE et coll., 1966 ; RICHELLE et coll., 1968 ; RICHELLE et coll., sous presse). Le rat est placé dans une enceinte circulaire en forme d'anneau, au plancher électrifiable. Deux cellules photoélectriques, situées en position diamétralement opposées, permettent d'enregistrer les passages de l'animal. Le passage devant les deux cellules en succession nous assure que l'animal a parcouru au moins le trajet complet de l'anneau. Le dispositif peut aisément servir d'actomètre. La réponse locomotrice définie par le passage devant les deux cellules peut aussi être conditionnée et servir à postposer un choc électrique bref qui, en l'absence de réponse, survient à intervalles réguliers [programme d'évitement sans signal avertisseur de SIDMAN (1953)]. On peut, dès lors, dans des phases successives de l'expérience, chez le même animal, évaluer l'effet d'une substance d'abord sur l'activité spontanée, ensuite sur l'activité conditionnée,

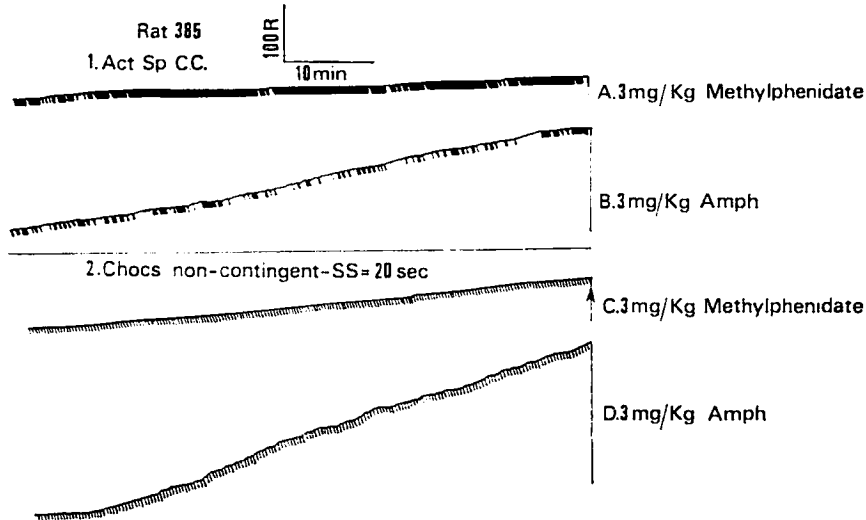


FIG. 5 a. — 1) Action du méthylphénidate et de l'amphétamine chez le Rat sur l'activité locomotrice spontanée en cage circulaire (A et B). Courbes cumulatives des réponses ; les déflexions de la plume indiquent les chocs que l'animal recevrait si le programme d'évitement utilisé dans la suite (voir fig. 5 b) était en vigueur.  
2) Action des mêmes doses sur l'activité en présence d'un choc inévitable survenant toutes les 20 s (indiqués par la déflexion de la plume). On voit que l'effet du méthylphénidate est plus discret que celui de l'amphétamine.

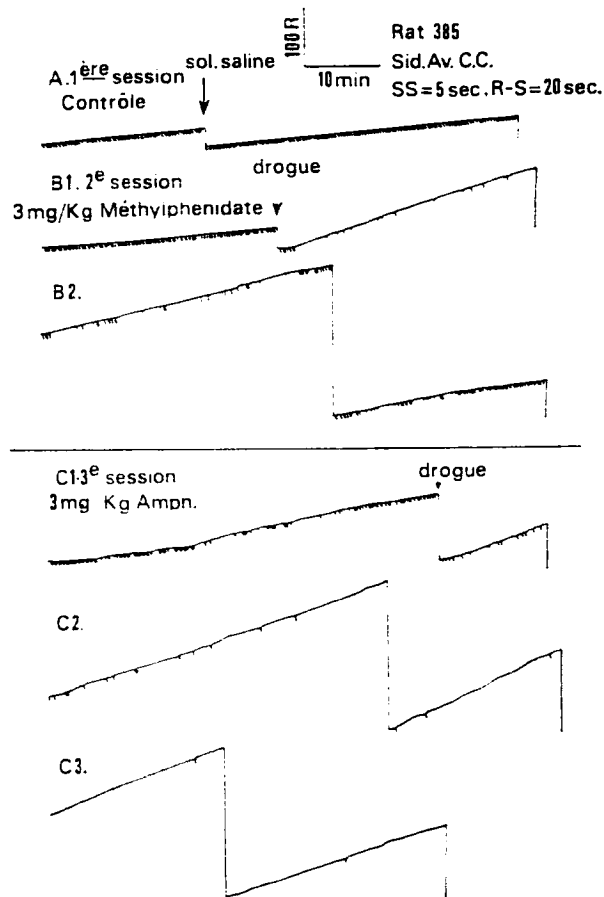


FIG. 5 b. — Action du méthylphénidate et de l'amphétamine sur l'activité conditionnée d'évitement chez le même rat que celui qui a fourni les résultats de la fig. 5 a, en début d'apprentissage. A) Contrôle avec injection de solution saline après 30 minutes de séances. B) 3 mg/kg de méthylphénidate au point indiqué par la flèche (B<sub>1</sub> est la suite de B<sub>2</sub>). C) (1, 2, 3) : 3 mg/kg d'amphétamine. On comparera le débit en situation d'évitement au débit dans les situations d'activité spontanée reprises à la fig. 5 a.

la réponse étant la même, mais sa signification fonctionnelle ayant changé. Ainsi, pour une même dose d'amphétamine ou de méthylphénidate, l'accroissement de l'activité spontanée peut être nul ou discret, mais l'accroissement d'activité conditionnée très marqué (fig. 5). Pour l'amphétamine, une part de l'excitation observée est sans doute due à la présence du choc électrique : à la dose de 3 mg/kg, l'activité locomotrice en présence de chocs inévitables atteint presque le même niveau que dans la situation d'évitement. Par contre, le méthylphénidate n'agit guère plus sur l'activité locomotrice en présence de chocs inévitables que sur l'activité spontanée ; son effet excitant ne se marque que sur l'activité conditionnée.

Beaucoup d'autres techniques du laboratoire de psychopharmacologie sont empruntées aux méthodes de conditionnement, mais dans un état de perfectionnement moins avancé que les techniques de conditionnement opérant contemporaines. Certaines d'entre elles sont difficilement automatisables et exigent par conséquent la présence permanente de l'expérimentateur (PIALA et coll., 1959). D'autres, comme la technique d'évitement avec signal avertisseur dans une cage à double compartiment ont été automatisées et sont encore largement utilisées (voir, entre autres, les travaux de BOVET et coll. 1965, BOVET et GATTI, 1965, et les travaux sur les catécholamines cérébrales de HANSON et HUTLEY, 1965 ; HANSON, 1965, 1967 a, 1967 b ; HANSON et HENNING, 1967). HEISE et BOFF (1962) ont montré que les techniques d'évitement continu sans signal avertisseur de SIDMAN fournissent des possibilités de différenciation plus fine des substances que la méthode de la *shuttle-box*.

Divers chercheurs ont tenté d'ajouter à l'observation directe le raffinement d'échelles d'évaluation à l'aide desquelles le juge doit donner une cote concernant un aspect plus ou moins clairement précisé du comportement. Une telle approche, dont l'efficacité est limitée par la disponibilité de l'observateur, fait confiance à une méthodologie dont la psychologie expérimentale a appris à se méfier, parce que la plus entachée par l'équation personnelle de l'expérimentateur (ROSENTHAL, 1966). On ne peut attendre des résultats valides et comparables d'un laboratoire à l'autre dès que l'on prétend par ce genre de méthodes décrire plus que des comportements très élémentaires. Il est typique que les chercheurs qui les ont adoptées sont aussi ceux pour lesquels les phénomènes de comportement ne s'intègrent dans aucun cadre conceptuel ni méthodologique consistant, et qui traitent des conduites à l'aide d'une terminologie scientifiquement anachronique, comme le laissent apparaître les textes suivants, à propos d'une méthode d'exploration d'une enceinte expérimentale : « d'une façon très générale, on peut définir comme situation libre la situation qui laisse à l'animal la liberté d'effectuer ce qui lui plaît » et encore « une phase du comportement qui consiste en une prise de conscience par l'animal de l'enceinte où il se trouve placé » (BOISSIER, 1965). Les chercheurs soucieux de mettre la même rigueur dans l'analyse du comportement que dans la recherche physiologique en viennent tout naturellement à se dégager d'une évaluation subjective et, éventuellement, à automatiser leur procédure comme l'a fait par exemple CHARPENTIER (1965) dans ses tentatives pour mesurer la réaction douloureuse.



Ses avantages reconnus, la technique de conditionnement opérant ne peut pour autant prétendre à l'exclusivité. Toute autre méthode d'approche du comportement mérite l'attention du pharmacologue du système nerveux, si elle se révèle la plus adéquate pour l'étude d'un type de comportement défini ; mais on n'est pas justifié à s'en tenir à des techniques moins efficaces par goût ou par tradition, pas plus en psychologie qu'en toute autre matière.

Enfin, il n'est pas inutile de dissiper un malentendu qui voudrait que le conditionnement opérant ne concerne que des conduites acquises, et laisse de côté les conduites innées. C'est sans doute par le hasard de l'histoire de la psychologie expérimentale que la plupart des recherches ont jusqu'ici porté sur des conduites acquises. Rien n'interdit cependant d'appliquer la méthode à la mesure et au contrôle de conduites innées (voir, par exemple, LEJEUNE et coll., 1966 ; ULRICH et AZRIN, 1962 ; RICHELLE et coll., 1967).

La première utilité de l'étude des effets comportementaux des drogues est de décrire certains caractères généraux qui prendront place dans la description des effets pharmacologiques sur les divers systèmes de l'organisme. Envisageons quelques-unes des informations de base qu'il importe de recueillir.

### **Présence ou absence d'un effet sur le comportement.**

#### **Homogénéité intra-individuelle, interindividuelle et interspécifique de cet effet.**

Les produits généralement étudiés sur le comportement se rangent dans quelques catégories (psychotropes, antalgiques, etc.). Rien ne permet d'écarter *a priori* l'action sur le comportement d'autres substances. Les observations de XHENSEVAL, dans notre laboratoire, sur l'effet discret mais certain du propylène glycol sur des comportements conditionnés du Rat, illustrent l'intérêt d'une exploration qui franchisse parfois les frontières tracées d'avance. Lorsqu'un effet est mis en évidence, il importe d'en éprouver la constance chez l'individu (voir par exemple à la figure 2 ci-dessus), et sa reproductibilité chez d'autres sujets. Dans certains cas, les effets observés sont remarquablement homogènes d'un individu à l'autre (c'est le cas, par exemple, de la chlorpromazine). Dans d'autres cas, ils varient qualitativement ou quantitativement. Ainsi, le (N-pipéridinométhyl)-5 coumarylamide (L 4305) que nous avons étudié en collaboration avec AUSSEMS, DALLEMAGNE et CHAILLET produit chez le Rat, et dans une gamme de comportements différents, soit un accroissement soit une diminution de l'activité conditionnée (RICHELLE et coll., 1967). La figure 6 montre cette variation interindividuelle dans un programme à renforcement positif comportant une régulation temporelle. Des variations analogues sont couramment observées avec l'amphétamine.

La similitude d'effet sur un même type de comportement chez des espèces différentes constitue un argument important en faveur de la généralité d'une observation. La figure 4 ci-dessus montre l'identité d'action du chlordiazepoxide chez le Rat et le Chat. Les effets du L 4305, y compris la variation interindividuelle,

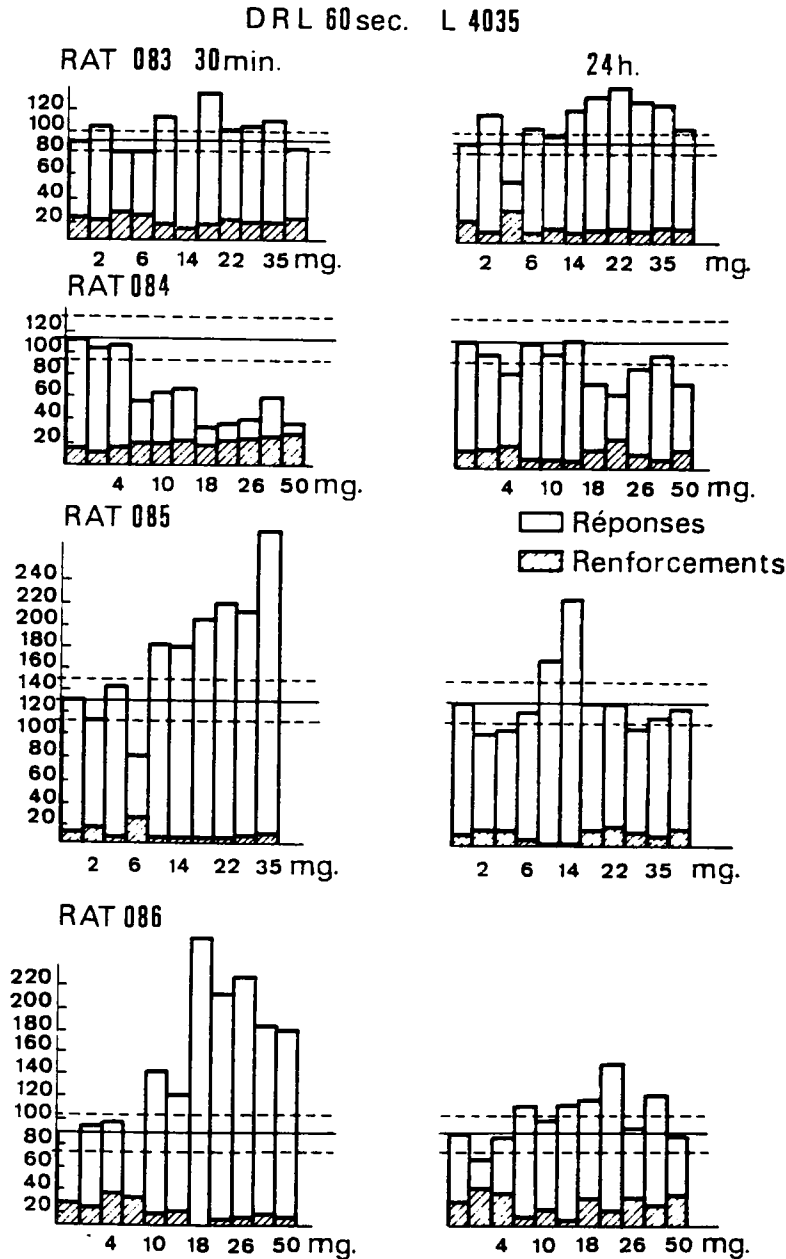


FIG. 6. — Variations interindividuelles dans l'action du (N-pipéridino-méthyl)-5 coumarylamide sur un comportement conditionné chez le Rat. La réponse d'appui sur un levier était renforcée par de la nourriture liquide selon un programme de renforcement des débits de réponses lents — le renforcement n'étant octroyé que si un intervalle de 60 s au moins sépare la réponse de la réponse précédente (DRL 60 s). La hauteur de chaque colonne (ordonnée) correspond au nombre de réponses fournies au cours d'une séance d'une heure ; la hauteur du bloc noir inscrit indique le nombre de renforcements. La première colonne de chaque histogramme correspond à une valeur moyenne calculée sur dix séances contrôles précédant les tests pharmacologiques. Les colonnes suivantes correspondent aux résultats obtenus après administration P.O. de la drogue (doses croissantes s'échelonnant de 2 à 50 mg/kg). La valeur moyenne de contrôle, prise comme référence, a été reportée à travers le graphique par un trait horizontal plein ; les traits pointillés indiquent un écart de + ou - une déviation standard par rapport à la moyenne. *A gauche* : séances expérimentales suivant de 30 mn l'administration du produit ; *à droite*, 24 h après. *De haut en bas* : les résultats de quatre sujets montrant, chez le premier, l'absence d'effet significatif ; chez le second, une forte dépression de l'activité en fonction de la dose ; chez les deux derniers, un accroissement marqué du nombre de réponses.

se retrouvent chez le Chat et le Singe aussi bien que chez le Rat (RICHELLE et coll., 1967). Par contre, le méprobamate n'entraîne pas chez le Rat, dans le programme de renforcement à intervalle fixe, l'accroissement d'activité observé chez le Chat (XHENSEVAL, 1964 a ; XHENSEVAL et RICHELLE, 1965).

### Durée d'action.

Les programmes de conditionnement avec renforcement alimentaire ne sont pas propices à la mise en évidence de l'évolution et de la durée de l'action d'une

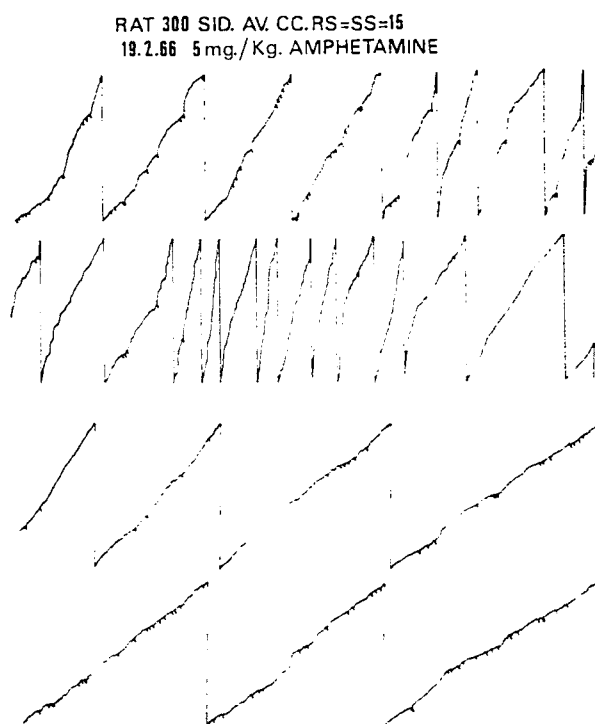


FIG. 7. — Mesure des variations de l'action de l'amphétamine en fonction du temps chez un rat dans un conditionnement d'évitement continu sans signal en cage circulaire (réponse locomotrice). Chaque courbe cumulative de réponses est la suite de la précédente (*de haut en bas*) et correspond à deux heures d'une séance expérimentale s'étendant sur 8 heures. La plume revient au point 0 de l'ordonnée après 500 réponses. Le Rat a fourni en 8 h 14.000 réponses, soit une moyenne de 1.750 réponses à l'heure. L'action nette de l'amphétamine se prolonge pendant environ 4 heures, avec un pic d'activité d'environ une heure après 2 h 30 mn (4.500 réponses).

drogue. Seule la durée d'action peut être appréciée en plaçant l'animal en situation expérimentale à des moments plus ou moins différés par rapport au moment de l'administration de la substance : il y faut autant de séances avec une même dose que de délais choisis, et l'on ne connaît pas le détail de l'évolution de l'effet à des moments qui ne seraient pas recouverts par ces délais. Les programmes à renforcement négatif, tel le programme d'évitement de SIDMAN, permettent de maintenir un même débit de réponses pendant de longues heures, seule la fatigue du sujet ou la nécessité de s'alimenter venant interrompre son activité. On peut suivre dans son déroulement l'action de la substance et, en une seule séance, pré-

ciser pour une dose donnée sa latence, son effet maximal, sa durée d'action et l'allure des éventuelles fluctuations. La figure 7 montre l'évolution de l'effet de l'amphétamine sur un comportement d'évitement chez le Rat.

### Relation dose-effet.

L'étude de la relation dose effet permet de mettre en évidence selon les substances soit l'accentuation progressive, parallèle à l'accroissement des doses, d'un effet qui s'amorce à partir d'une dose déterminée ; soit l'apparition progressive d'un effet suivi de l'apparition graduelle ou brutale d'un effet différent, parfois opposé ; soit l'oscillation d'un effet à un autre. La chlorpromazine (et d'une manière assez générale les phénothiazines), la trémorine, sont des exemples de la première éventualité (DALLEMAGNE, 1968 ; FONTAINE et RICHELLE, 1967). L'effet excitant de l'amphétamine ou du chlordiazepoxide fait place lorsqu'on augmente les doses à un effet dépressur (RICHELLE, 1962 ; RICHELLE et coll., 1962). Enfin, des chats, traités à l'hydroxyzine, passent, dans un programme à intervalle fixe, par une phase d'augmentation de l'activité aux doses de 2 à 4 mg/kg, suivie d'une phase de dépression aux doses de 10-30 mg/kg, puis d'un nouvel accroissement, avec débit plus désordonné à 40-50 mg/kg, et enfin, une dépression au delà de 50 mg/kg (FONTAINE, 1965).

### Antagonisme, synergie et potentialisation.

L'étude des antagonismes, des synergies et des phénomènes de potentialisation tient classiquement une place cruciale dans la vérification des hypothèses sur les mécanismes pharmacodynamiques. Les techniques d'analyse du comportement offrent de très riches possibilités qui n'ont été jusqu'ici que peu exploitées.

L'expression comportementale de l'antagonisme des effets de la trémorine par l'atropine et la scopolamine a été étudiée chez le Rat (FONTAINE et RICHELLE, 1967). Une dose de 5 mg/kg de trémorine supprime complètement les réponses conditionnées dans un programme de renforcement des débits de réponse lents. L'atropine (1 mg/kg) antagonise parfaitement cet effet en rétablissant le comportement normal. La scopolamine (0,8 mg/kg) rétablit les réponses conditionnées avec un débit de réponse légèrement supérieur à la normale et une légère altération de la régularité. La figure 8 illustre ce résultat qui confirme dans d'autres types de conditionnement les données obtenues par CHALMERS et ERICKSON (1964) sur le Rat également dans des conditionnements d'évitement.

HANSON (1965) a réalisé une série de travaux à l'aide de techniques d'évitement (*shuttle-box* ou occasionnellement cage de SKINNER) en partant d'hypothèses actuelles sur le rôle des catécholamines dans l'explication de certains comportements et des effets de certaines drogues psychotropes. Ces recherches directement inspirées des travaux les plus récents de la pharmacologie biochimique sont sans doute parmi les plus prometteuses. Les travaux de DRESSE (1966, 1967) combinant les méthodes de conditionnement (auto-stimulation de OLDS) à l'analyse neurophysiologique et neurobiochimique illustrent l'intérêt de cette orientation.

Après avoir vérifié l'action inhibitrice des neuroleptiques sur le comportement d'autostimulation et analysé certains de leurs effets sur les amines du cerveau, DRESSE a montré que les neurones du système  $A_{10}$ , particulièrement riches en catécholamines, et les neurones dopaminergiques du système voisin  $A_9$ , jouaient un rôle central dans l'autostimulation. C'est en délivrant les renforcements dans la région du système  $A_{10}$  en effet, que le comportement d'autostimulation s'obtient le plus facilement. Des lésions de ces deux systèmes reproduisent par ailleurs fidèlement les effets des neuroleptiques. DRESSE en tire l'hypothèse que les neuroleptiques agissent par l'intermédiaire de ces systèmes neuronaux mésencéphalo-télencéphalique  $A_{10}$  et nigro-strié  $A_9$ .

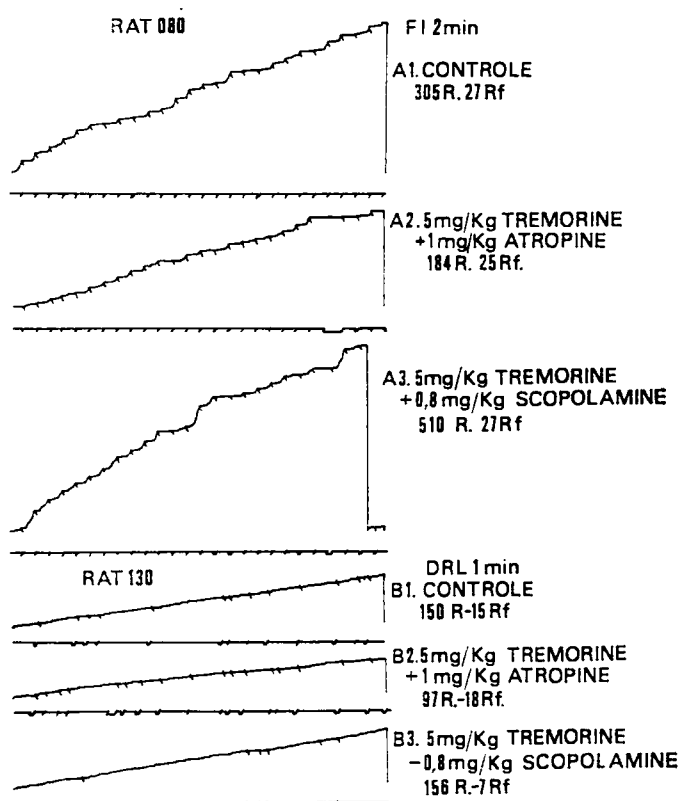


FIG. 8. — Expression d'un antagonisme pharmacologique au niveau du comportement, entre la trémorine et l'atropine, et entre la trémorine et la scopolamine. Le rat 080 était en conditionnement à intervalle fixe, le rat 130 en conditionnement avec renforcement des débits de réponse lents (réponse d'appui sur levier et renforcement alimentaire liquide). Séances d'une heure (abscisse = temps) et hauteur maximale d'ordonnée : 500 réponses (pour repérage, voir courbe A<sub>3</sub>). La dose de 5 mg/kg de trémorine entraîne dans les deux programmes une suppression quasi totale du comportement conditionné. L'association avec l'atropine préserve un comportement normal, avec scopolamine produit une légère augmentation de l'activité conditionnée (d'après FONTAINE et RICHELLE, 1967).

Une étude de RUTLEDGE et KELLEHER (1965) fournit un exemple de synergie avec potentialisation. Des pigeons, entraînés sur un programme à intervalles fixes, manifestent un accroissement marqué de réponses sous amphétamine. Le pentobarbital entraîne un effet analogue. La combinaison des deux substances produit un effet quantitativement plus important que la somme de leurs effets

séparés. SCHECKEL et BOFF (1964) ont montré à partir d'un conditionnement d'évitement continu que des doses inactives d'imipramine potentialisent l'effet de l'amphétamine et sont elles-mêmes potentialisées lorsqu'on les administre en association avec de faibles doses de tétrabénazine.

D'autres problèmes habituels de l'exploration pharmacologique — tels que l'analyse de la relation structure-activité, la mise en évidence de la tolérance — peuvent être utilement abordés au niveau du comportement. Ils retiendront plus loin notre attention après qu'auront été développées quelques autres notions.

---

### 3. PROBLÈMES DE GÉNÉRALISATION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Il apparaît, au vu des exemples qui viennent d'être discutés, que ce genre d'expérimentation n'ambitionne nullement de fournir des résultats généralisables au comportement humain tel qu'il se présente dans les symptômes psychiatriques. Au stade actuel, elle ne vise à rien de plus qu'à fournir une contribution à la description et à l'analyse de l'action pharmacologique. Plusieurs raisons interdisent la prédiction thérapeutique sur lesquelles il est important de revenir, car on ne peut que s'étonner de la légèreté avec laquelle l'extrapolation est parfois présentée comme fondée. Ces raisons peuvent se résumer comme suit :

*a)* Aucun des comportements sur lesquels porte l'expérimentation animale ne peut être tenu pour l'équivalent d'un symptôme psychologique observé chez l'Homme. Les rapprochements ne peuvent être qu'analogiques. Les névroses expérimentales n'ont guère de points communs avec les névroses humaines et leur étude pharmacologique ne jouit, quant à sa valeur prédictive, d'aucune supériorité par rapport à celle d'autres types de comportement chez l'animal. La complaisance actuelle à user de termes comme « psychiatrie animale », « psychose animale » ne suffit naturellement pas à valider des mises en relation totalement arbitraires et généralement entachées d'anthropomorphisme (RADOUCO-THOMAS et coll., 1957 ; BRION et EY, 1964).

*b)* Une importante partie des symptômes psychiatriques concernent des niveaux du comportement absents chez l'animal : niveaux du langage, du symbole, de l'imaginaire. Nous ignorons actuellement dans quelle mesure les grands syndromes psychiatriques sont liés à l'existence même de ces niveaux. S'ils le sont pour une part importante, comme le soutiennent les théories d'inspiration psychanalytique, il est vain d'en chercher l'analogue chez l'animal.

*c)* Si les symptômes observés aux niveaux spécifiquement humains du comportement ne sont que les sous-produits d'un trouble biologique sous-jacent, d'un dérèglement biochimique par exemple, ils ne présentent plus par eux-mêmes d'intérêt pour le pharmacologue. Il deviendrait inutile d'en produire des équivalents expérimentaux, l'essentiel étant de repérer les mécanismes pathogéniques, de les reproduire chez l'animal, en ayant recours, si cela peut servir, à des tests de comportements. Les rapports entre les comportements étudiés et les comportements du malade humain seront indifférents, mais dans la mesure où les tests de comporte-

ment chez l'animal constitueront des indices valides des mécanismes d'action des drogues, ils autoriseront de véritables prédictions thérapeutiques.

Aussi longtemps que le mécanisme étiologique et pathogénique d'un trouble psychiatrique n'est pas connu, la seule forme de prédiction thérapeutique qui puisse être faite à partir du comportement animal est d'ordre purement corrélationnel et elle ne nous renseigne pas sur les mécanismes ni de la maladie ni de l'action des drogues. Cette forme de prédiction légitime et efficace, répétons-le, dans le *screening*, n'exige nullement des tests raffinés relevant d'une « psychiatrie animale ».

Plutôt que de s'épuiser dans des efforts qui seront demain réduits à néant par les progrès de la pathologie, ainsi que le laissent entrevoir les travaux contemporains sur la psychose maniaque dépressive et sur la schizophrénie, les psychopharmacologues de laboratoire font mieux de mettre leurs techniques en œuvre pour attaquer des problèmes plus généraux, mais plus spécifiquement de leur ressort et dont les incidences sur la thérapeutique nous paraissent bien plus importantes.

L'un de ces problèmes que nous développerons quelque peu à titre d'illustration est celui de la persistance des effets comportementaux d'une substance au delà du traitement. Ce problème est central en thérapeutique : si la médication ne peut être interrompue sous peine de voir réapparaître les symptômes, on a neutralisé la maladie, on ne l'a pas guérie. Si seuls persistent au delà du traitement des comportements mis en place à la faveur de la médication, celle-ci ne joue qu'un rôle préparatoire à une thérapeutique du comportement proprement dite. Enfin, si les acquisitions ou réajustements du comportement réalisés sous médication ne se maintiennent pas après interruption du traitement, on pourrait craindre qu'une psychothérapie soit, à long terme, entravée plutôt qu'aidée par l'administration de médicaments.

Le transfert d'un comportement installé pendant un traitement au delà de ce traitement est exceptionnel dans la recherche sur l'animal. Dans certains cas, les effets d'une substance se prolongent pendant plusieurs jours. Ceci pose un problème d'interprétation sur lequel nous reviendrons plus loin. Il arrive, mais rarement, que le comportement ne revienne pas, dans les limites de l'expérience, au niveau normal antérieur au traitement. Nous avons observé ce phénomène deux ou trois fois à propos de l'excitation amphotaminique, dans des programmes à renforcement positif : le débit de réponses atteint sous drogue s'est maintenu pendant les 3 mois qu'a duré la suite de l'expérience, au point qu'il a été nécessaire de rapporter à cette nouvelle valeur contrôle l'effet de substances administrées après l'amphétamine. La modification due à l'amphétamine ne peut s'interpréter dans ces cas comme une meilleure adaptation, car l'augmentation du nombre de réponses n'entraînait pas d'augmentation, ni de diminution, du nombre de renforcements.

Cette persistance occasionnelle d'effets apparemment indifférents du point de vue de l'adaptation de l'animal est d'autant plus étonnante que des modifications adaptatives semblent très difficiles à maintenir au delà du traitement.



Plusieurs substances facilitent l'apprentissage de la réponse d'évitement, ou l'extinction d'une réaction émotionnelle. On en trouvera des exemples dans les travaux de BARRY et coll. (1965) sur l'amobarbital, de BOVET-NITTI (1966) sur la nicotine, de KRIECKHAUS (1965), KRIECKHAUS et coll. (1965), de VERHAVE (1958) sur l'amphétamine, de LEAF et MULLER (1966) sur la scopolamine, de SACHS et coll. (1966) sur le chlordiazepoxide. Mais généralement le bénéfice réalisé en présence de la drogue se perd dès l'interruption du traitement. Les exceptions à cette règle sont rares et leur interprétation incertaine.

Ainsi, nos collaborateurs ont à plusieurs reprises étudié la facilitation de l'acquisition d'une réponse d'évitement, en cage de SKINNER ou en cage circulaire, par des excitants centraux, l'amphétamine et le méthylphénidate administrés quotidiennement avant la séance expérimentale. Il semble qu'un transfert puisse être évoqué dans certains cas individuels pour le méthylphénidate. Il resterait à préciser si la substance favorise l'acquisition en général, ou seulement l'acquisition d'une réaction motrice particulière par le truchement d'une excitation.

L'administration chronique d'amphétamine pendant 35 jours produit tout au long du traitement une nette amélioration du comportement de rats en évitement continu. L'interruption du traitement ramène le comportement à son niveau contrôle. Si la dose d'amphétamine est réduite progressivement de 1 mg/kg à 0 par échelon de 0,05 mg/kg, on voit le comportement amélioré régresser vers le niveau antérieur au traitement parallèlement à la diminution de la dose (SCHUSTER et coll., 1966).

La chlorpromazine, en administration chronique, favorise l'extinction d'une réponse d'évitement et cet effet persiste au delà du traitement. L'extinction n'est nullement facilitée cependant si des séances expérimentales ne se déroulent pas sous drogue. Celle-ci n'efface donc pas la trace de l'apprentissage, elle contribue au réajustement de l'organisme à une situation nouvelle (MILLER et coll., 1957 ; DAVIS et coll., 1961).

La nortriptyline diminue le débit de réponses dans le conditionnement d'évitement continu chez le Rat (programme de SIDMAN). En traitement chronique, cette diminution persiste alors que le nombre de chocs reçus, d'abord augmenté par la drogue, revient progressivement à son niveau normal. L'animal a donc, dans ce cas, réalisé une adaptation meilleure, au sens de plus économique, puisqu'il ne reçoit pas plus de chocs pour un nombre réduit de réponses. Cette amélioration du comportement persiste au delà du traitement (la vérification a porté sur plus de 40 séances-contrôle), indiquant un transfert certain (OWEN et RATHBURN, 1966). Cet effet, cependant, ne se retrouve pas si les séances de conditionnement n'ont pas lieu pendant le traitement chronique : lorsqu'on reprend le conditionnement au lendemain du traitement, le rapport réponses-chocs est le même qu'à la veille du traitement. Le transfert portait donc non sur un effet physiologique de la drogue qui aurait motivé la conduite acquise, mais sur une modification active de cette conduite à la faveur de la drogue, modification qui n'a pas lieu si la conduite n'est pas exercée pendant le traitement. Nous reviendrons ultérieurement sur l'importance de l'exercice du comportement dans l'interprétation de certains effets pharmacologiques.

Concernant le transfert au delà du traitement, la question principale est de saisir pourquoi des comportements installés en présence de certaines drogues se maintiennent, alors qu'en présence d'autres drogues ils ne survivent pas au traitement. Il semble que soient étroitement enchevêtrés les facteurs pharmacologiques et les facteurs comportementaux, mais la nature de leurs relations est loin d'être claire.

---

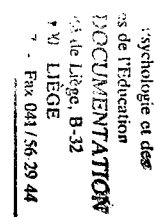
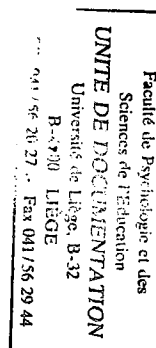
#### 4. FAITS DE COMPORTEMENT ET CONCEPTS PSYCHOLOGIQUES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE

Lorsqu'on fait appel aux sciences du comportement à titre de discipline auxiliaire, on s'expose à des simplifications. Les sciences du comportement y prêtent en raison de leur relative immaturité d'abord, en raison d'une partie de leur terminologie ensuite. La survivance en psychologie scientifique de termes empruntés à la langue courante donne à chacun l'illusion d'en manipuler les concepts avec compétence et entretient une fausse sécurité devant les interprétations les moins motivées des résultats expérimentaux. La psychopharmacologie, à ses débuts, s'est emparée de notions générales, entités psychologiques abstraites héritées de la psychologie philosophique ou populaire, et n'a pas hésité à en faire partiellement le support des classifications des substances.

Des notions telles que *anxiété, activité, agressivité, émotivité, mémoire* n'ont naturellement aucune valeur si elles ne sont rapportées à des comportements précis, soigneusement objectivés. Elles n'ont aucune existence en tant qu'entités psychologiques unifiées, elles ne correspondent à aucune fonction ou structure identifiable qui sous-tendrait un ensemble cohérent de conduites caractérisées et elles ne peuvent *a fortiori* être d'aucune utilité comme concepts explicatifs. Ce que nous pouvons décrire et contrôler, ce dont nous pouvons éventuellement analyser le mécanisme et repérer le substrat physiologique, ce n'est pas l'agressivité, mais bien les comportements agressifs, ce n'est pas l'émotivité, mais les réactions émotionnelles, ce n'est pas l'anxiété, mais certaines formes particulières de comportement sous contrôle aversif.

L'observation d'un effet particulier d'une substance pharmacologique sur un comportement défini ne peut par conséquent conduire à conclure à l'action de la substance sur une entité psychologique générale : non seulement ce genre d'extrapolation est purement gratuite, mais la validation qu'elle requerrait est irréalisable puisque l'entité générale invoquée n'a aucune consistance. Plusieurs chercheurs, venus à la psychopharmacologie avec les points de vue méthodologiques du behaviorisme, ont accentué l'importance d'une description de l'action des drogues qui fasse toujours référence à des comportements précis (BRADY, 1956, 1959 ; DEWS, 1962 ; COOK et KELLEHER, 1962 ; SIDMAN, 1959 ; RICHELLE, 1963, 1966 ; DALLEMAGNE et coll., 1967).

La réaction conditionnée d'évitement est couramment interprétée comme un indice d'anxiété et sa réduction (du point de vue de la fréquence, de la latence, de l'amplitude, par exemple) par les drogues comme un test du pouvoir de celles-ci



sur l'anxiété. Les analogies terminologiques avec le langage des cliniciens favorisent en outre les généralisations à la thérapeutique. Il n'est pas d'argument *a priori* qui permette de donner à cette réaction une signification privilégiée lorsqu'on cherche à objectiver et à prédire l'action des drogues sur des comportements auxquels cette étiquette trop vague d'anxiété pourrait être appliquée. D'autres conduites non moins rigoureusement contrôlées pourraient revendiquer le statut de test critique. Ainsi, la réaction émotionnelle conditionnée (C.E.R.) d'ESTES et SKINNER (1941), qui se caractérise par une suppression du comportement conditionné en présence d'un signal extéroceptif avertisseur d'un choc électrique inévitable.

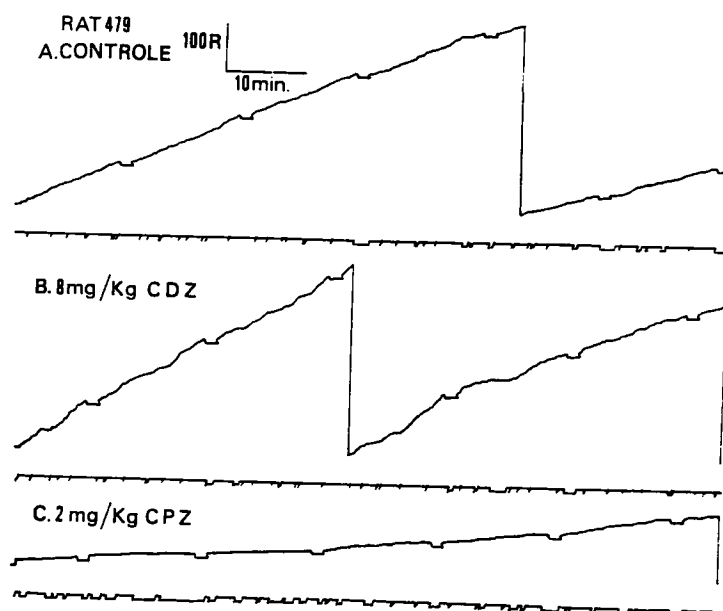


FIG. 9. — Persistance de la suppression conditionnée des réponses opérantes (CER) après administration d'un neuroleptique et d'un tranquillisant mineur chez le Rat. L'animal est renforcé par de la nourriture sèche sur un programme à intervalle variable, engendrant un débit de réponses régulier. En présence d'un signal sonore précédant un choc électrique inévitable (déflexion de la plume cumulative), les réponses opérantes sont supprimées, bien que le programme de renforcement positif ne cesse d'être en vigueur (courbe A : contrôle). Le chlordiazepoxide (CDZ) entraîne un accroissement du débit, mais ne lève pas la suppression conditionnée (courbe B). La chlorpromazine (CPZ) produit un effet inverse sur le débit, et préserve également la CER. Le tracé horizontal en bas de chaque graphique indique, par une déflexion, que le renforcement est disponible et suivra la première réponse émise ; dès que celle-ci survient, la plume revient à sa position initiale.

Or, de nombreuses substances modifient la réaction d'évitement qui n'altèrent pas la réaction émotionnelle conditionnée. La chlorpromazine, et d'une manière générale les phénothiazines, réduisent puis suppriment la réaction d'évitement dans la technique de la *shuttle-box* ou dans l'évitement continu de SIDMAN ; les tranquillisants mineurs comme le chlordiazepoxide et le méprobamate produisent des effets analogues (COURVOISIER et coll., 1953 ; TEDESCHI et coll., 1959 ; STONE, 1964, 1965 ; BOVET et GATTI, 1965 ; RICHELLE et FONTAINE, 1968 ; voir aussi COOK et KELLEHER, 1963).

Les mêmes substances n'altèrent pas la C.E.R. (KINNARD et coll., 1962 ; RAY, 1964 ; RICHELLE et FONTAINE, 1968). La figure 9 montre, chez le Rat, le maintien de la C.E.R. après administration de 2 mg/kg de chlorpromazine ou de 8 mg/kg de chlordiazepoxide. On remarquera que les deux substances ont un effet opposé sur le débit de réponses en l'absence du signal avertisseur, la chlorpromazine le déprimant, le chlordiazepoxide l'augmentant. Le maintien de la C.E.R. est indépendant de l'effet général.

Des résultats différents concernant le chlordiazepoxide ont été rapportés par LAUENER (1963). Ils s'expliquent vraisemblablement par d'importantes divergences de méthode (intensité et durée du choc, programme de renforcement, etc.).

Une autre technique consiste à punir les réponses du sujet lorsqu'un stimulus discriminatif est présenté, tout en continuant à octroyer le renforcement alimentaire. Le débit de réponses diminue proportionnellement à l'augmentation d'intensité du choc. Cette réduction est partiellement levée par le chlordiazepoxide, le méprobamate, le pentobarbital, mais non par la chlorpromazine (GELLER et SEIFTER, 1960 ; GELLER et coll., 1962 ; MORSE, 1964). On pourrait penser que la chlorpromazine ne modifiant guère la sensibilité douloureuse, la présence du stimulus électrique ne donne pas occasion à ses propriétés anxiolytiques de se manifester. Supposant, comme on l'a souvent suggéré, que la chlorpromazine agit électivement sur la peur acquise et que ceci expliquerait son action sur les conduites d'évitement, GROSSMAN (1961) a associé un stimulus auditif à un choc punitif, quatre niveaux d'intensité du premier étant en correspondance avec quatre niveaux d'intensité du second. Le débit de réponse est inversement proportionnel à l'intensité du choc et du stimulus auditif. Après entraînement, ce dernier continue de contrôler le débit lorsque le choc est supprimé. La chlorpromazine réduit le débit de réponses en l'absence du stimulus auditif, mais l'augmente en sa présence, tout en supprimant la relation entre intensité du stimulus et débit.

Cet effet ne constitue pas une preuve suffisante de l'interprétation évoquée plus haut pour expliquer l'action de la chlorpromazine, interprétation qui ne s'accorde d'ailleurs pas à la persistance de la C.E.R. DEWS (1965) a montré qu'il trouvait son explication, plus simplement, dans une détérioration des contrôles exercés sur le comportement par les discriminations entre stimuli. Quatre programmes impliquant une régulation temporelle (intervalle fixe) ne différant que par la longueur du délai séparant deux renforcements, peuvent être associés à quatre stimuli extéroceptifs. Le comportement du sujet sera différentiellement ajusté à chacun d'eux. La chlorpromazine supprime cette discrimination, d'une façon non moins nette que dans le cas de stimuli auditifs associés à diverses intensités de choc, sans qu'intervienne aucune réaction de peur acquise dans ce contexte.

La discrimination entre stimuli extéroceptifs, à son tour, n'est pas un phénomène simple. Son altération peut correspondre à des mécanismes différents. Usant d'une technique ingénieuse, KORNETSKY et BAIN (1965) ont dissocié chlorpromazine et pentobarbital quant à leur action sur une discrimination. Des rats

sont entraînés à répondre en présence d'un stimulus bref et relativement rare, et non en présence d'un stimulus plus fréquent. Deux sortes d'erreurs peuvent survenir dans cette situation : soit par défaut de réponse en présence du stimulus positif, soit par réponse en présence du stimulus négatif. Dans le premier cas, on pourrait parler d'un déficit dans un processus de vigilance ou d'attention, dans le second d'un déficit dans la discrimination comme telle. La chlorpromazine entraîne des erreurs du premier type, non du second, le pentobarbital des erreurs du second type, non du premier.

On voit qu'il est dangereux et sans intérêt d'utiliser un test de comportement comme s'il reflétait l'action des substances sur une entité psychologique, toujours hypothétique. Il paraît infiniment plus fécond d'analyser à l'aide de multiples recoupements les aspects d'un comportement critiquement affecté par une drogue, en sachant qu'un même effet final peut traduire des mécanismes causals très différents.

Un autre exemple, non moins éclairant, nous est fourni par l'analyse psychologique et psychophysique de la douleur. Ici encore, la recherche sur l'animal ne peut sur la base d'un ou deux tests aboutir à des conclusions univoques quant à l'action des substances sur une entité abstraite, la douleur. Ce qu'une analyse expérimentale du comportement est en mesure d'apporter, c'est une description des conduites sous contrôle de stimulations aversives (un terme objectif, préférable à douloureuses, car il ne préjuge en rien des états subjectifs associés à ces conduites, états subjectifs totalement inaccessibles chez l'animal), à l'aide d'une multiplicité de situations expérimentales. En fait, si toutes les techniques actuellement disponibles étaient mises en œuvre dans une recherche systématique, il serait possible de préciser à quel niveau de l'intégration de la stimulation aversive se situe l'action d'une substance donnée. Encore une fois, il serait invraisemblable qu'une technique unique permette de résumer une action pharmacologique sur un système de nature aussi complexe que la perception douloureuse. Si l'on songe à la diversité des réactions possibles de l'organisme face à une même stimulation aversive, selon les modalités particulières de la situation, les motivations, l'histoire antérieure du sujet, etc., on s'attendra à une égale complexité dans les effets des drogues sur ces réactions. Un stimulus électrique donne lieu généralement à une réaction d'échappement. S'il est précédé d'un signal, il donne lieu, pour autant que les conditions l'autorisent, à une réaction d'évitement. Celle-ci peut s'installer aussi sans qu'un signal soit intervenu, comme dans l'évitement continu de SIDMAN. Si le sujet ne peut ni y échapper ni l'éviter, le stimulus électrique prendra une valeur punitive par rapport aux conduites qui coïncident avec lui (ou avec un stimulus associé) dans le temps : d'où la suppression ou la réduction des réponses conditionnées. Cependant, si ces réponses sont habituellement renforcées par de la nourriture, si le stimulus électrique est présenté de façon répétée et si son intensité ne dépasse pas un certain niveau, il perdra peu à peu de sa valeur punitive, les réponses réapparaîtront. Cette « habitude » (purement comportementale, car ses corrélats neurophysiologiques n'ont pas été explorés) s'installe plus facilement encore si l'intensité du stimulus électrique n'est que

progressivement augmentée. Il est même possible d'utiliser un stimulus électrique, dont les propriétés aversives ont été au préalable démontrées, comme stimulus discriminatif, indiquant au sujet par sa présence qu'une réaction motrice sera renforcée positivement. Ce phénomène, qui avait été décrit déjà par PAVLOV dans des expériences chez le Chien, a été étudié de façon approfondie sur le Pigeon (AZRIN, 1956, 1959, 1960 *a*, 1960 *b* ; AZRIN et coll., 1965 ; AZRIN et HOLZ, 1966 ; HOLZ et AZRIN, 1961, 1962).

Dans un programme d'ajustement, appliqué pour la première fois par WEISS et LATIES (1958, 1959), l'intensité du stimulus électrique augmente par échelons à intervalles réguliers, mais diminue d'un échelon à chaque réponse du sujet, de telle sorte que ce dernier puisse la maintenir à un niveau tolérable. Ce programme semble, à première vue, fournir un outil de choix pour l'étude des substances antalgiques, car le sujet règle lui-même le niveau d'intensité qu'il tolère (WEISS et LATIES, 1961). C'est à cette fin que nous l'avons utilisé avec DALLEMAGNE (1967) dans une situation de contrainte, permettant un conditionnement rapide et une localisation précise des électrodes à la partie proximale de la queue du rat. On ne peut être certain cependant que le niveau d'intensité auquel l'animal maintient le stimulus électrique corresponde à un « seuil de tolérance douloureuse ». Plusieurs recherches comportementales indiquent que les intensités faibles, proches de zéro, jouent un rôle de stimulus discriminatif, signal déclenchant les réponses de l'organisme en vue d'éviter un accroissement d'intensité (BOREN et MALIS, 1961 ; MALIS, 1962 ; DALLEMAGNE, 1967). La signification de ce « seuil » et la signification de sa modification par les drogues, ne pourront apparaître que par recoupement avec d'autres techniques d'échappement, d'évitement avec signal, d'évitement sans signal, de stimulations punitives, etc. Il ne faut pas perdre de vue, en outre, que les substances antalgiques sont rarement dénuées d'autres effets, lesquels peuvent interférer avec le comportement sous contrôle aversif et masquer totalement les modifications dans l'intégration du stimulus nociceptif. Les cas de la morphine et de la dextromoramide sont particulièrement évidents. Ces deux substances jouissent de propriétés excitantes qui peuvent interférer de telle sorte avec le comportement d'un rat en programme d'ajustement que le seuil d'intensité tolérée s'en trouve réduit et ressemble à s'y méprendre à celui qu'on obtient sous amphétamine. Les effets excitants se retrouvent dans l'évitement sans signal avertisseur de SIDMAN en cage de SKINNER (appui sur levier) comme en cage circulaire (réponse locomotrice). Mais, dans le premier cas, l'accroissement du nombre de réponses ne va pas de pair avec la réduction du nombre de chocs reçus, les réponses étant produites par volées non régulières ; dans le second, l'excitation motrice entraîne une diminution du nombre de chocs. L'effet secondaire se manifeste donc différemment en fonction de la nature de la réponse (DALLEMAGNE, 1967).

## 5. LE COMPORTEMENT COMME VARIABLE INDÉPENDANTE

Les exemples qui précèdent mettent en lumière la variation d'effet d'une même substance en fonction du type de comportement envisagé, et accentuent l'impossibilité de définir l'action pharmacologique sur le comportement si l'on ne fait référence à des comportements précis. De toute évidence, lorsqu'on prend le comportement comme variable dépendante dans la recherche psychopharmacologique, on est obligé d'analyser une multiplicité de comportements.

On peut en outre se demander dans quelle mesure les modalités de relation de l'organisme avec son milieu ne jouent pas un rôle explicatif dans l'action différentielle d'une même substance sur des types de comportement différents, et dans quelle mesure il ne conviendrait pas dès lors de les traiter au titre de variables indépendantes. Lorsqu'une même réponse motrice est renforcée par un même renforcement alimentaire, selon deux modalités de relation entre l'environnement (dont dépend le renforcement) et l'organisme (dont dépend la réponse) — ou, en termes techniques, selon deux programmes de renforcement différents —, sa distribution dans le temps sera différente dans chacun des deux programmes. Une même substance peut éventuellement affecter cette réponse dans des sens différents, parfois opposés, dans les deux programmes. Il est plus simple au stade actuel, et heuristiquement légitime, d'expliquer cette action pharmacologique différentielle par la différence dans la relation organisme-milieu (donc une variable spécifiquement comportementale) plutôt que d'invoquer des mécanismes physiologiques distincts, correspondant aux deux modalités en cause, et différentiellement affectés par la substance pharmacologique. Rien de ce que nous savons aujourd'hui en neurochimie et en neuropharmacologie ne permet d'imaginer une telle électivité de l'action pharmacologique.

On est ainsi conduit à inverser, en quelque sorte, la perspective initiale de l'analyse expérimentale du comportement et à se demander non seulement comment les drogues affectent les comportements, mais en quoi les modalités de relation organisme-milieu influent sur l'action des drogues. Pour souligner ce double statut de l'étude du comportement, tantôt traité comme variable dépendante, tantôt comme variable indépendante, on a pris l'habitude de parler d'interaction drogue-comportement (*drug-behavior interaction*) (SIDMAN, 1956).

L'interaction drogue-comportement peut se marquer de manière quantitative, l'effet de la drogue allant dans le même sens dans plusieurs programmes de conditionnement, mais avec d'importantes différences quant aux doses efficaces, ou de manière qualitative, l'effet étant différent selon le programme. Le premier cas peut être illustré par l'étude du chlordiazepoxide sur divers programmes



à renforcement positif chez le Rat. Si les renforcements ne sont octroyés qu'à des intervalles déterminés, réguliers — seules les réponses émises au terme de ces intervalles étant renforcées — l'animal développe spontanément une régulation temporelle : il commence à émettre des réponses lorsque la fin de l'intervalle approche, fournissant la courbe typique dont les figures 2 et 4 ci-dessus donnent des exemples. Si l'espacement des réponses d'un certain délai est la condition du renforcement, la régulation temporelle est en quelque sorte imposée ; le débit de réponse est lent. Le chlordiazepoxide provoque dans les deux cas une augmentation du nombre de réponses, et une détérioration de la régulation temporelle, mais cette action se marque dans le premier programme à des doses beaucoup plus faibles que dans le second (RICHELLE et coll., 1962 ; RICHELLE et FONTAINE, 1968).

L'effet excitant du chlordiazepoxide se retrouve dans plusieurs programmes à renforcement positif, avec l'appui sur levier comme réponse, et dans le programme d'évitement en cage circulaire (réponse locomotrice). Sur le même programme d'évitement en cage de SKINNER (réponse levier), on observe uniquement l'effet dépresseur (RICHELLE et FONTAINE, 1968).

L'étude comparative des différents programmes de conditionnement peut être menée au cours d'une même séance expérimentale sur le même sujet grâce aux programmes complexes, dans lesquels plusieurs programmes engendrant chacun un débit de réponse caractéristique sont alternativement ou concurremment en vigueur. RUTLEDGE et KELLEHER (1965) conditionnent des pigeons à frapper du bec sur une clef-réponse pour obtenir un renforcement alimentaire. Celui-ci est octroyé alternativement soit après qu'un nombre déterminé de réponses a été émis (composante à proportion constante, F.R.), soit après qu'un intervalle de 5 minutes s'est écoulé (composante à intervalle fixe, F.I.). L'amphétamine réduit le débit de réponse dans la composante F.R., l'augmente dans la composante F.I., alors que le pentobarbital l'augmente dans les deux cas. Les deux substances combinées s'antagonisent dans la première composante, elles se potentialisent dans la seconde.

Sur le Singe écureuil, conditionné dans un programme multiple analogue (composante à intervalle fixe, F.I., alternant avec une composante à proportion constante, F.R.), le chlordiazepoxide augmente considérablement le débit de réponses dans la composante F.I., mais le diminue, non moins nettement, en fonction de la dose, dans la composante F.R. (COOK, 1965).

Utilisant un programme multiple composé de phases d'évitement continu et de phases avec renforcement positif à proportion constante, PRADHAN et coll., (1967) ont montré que le Ditrane (éthotriméprazine) et l'atropine dépriment l'activité conditionnée dans la phase F.R., mais n'altèrent guère les réponses d'évitement. Des exemples d'analyse de même type sont fournis par les recherches de HERRNSTEIN (1958) sur la scopolamine, de MORSE et HERRNSTEIN (1956), de CLARK et STEELE (1966) sur l'amphétamine, de BERNSTEIN et CANCRO (1962) sur la chlorpromazine et le chlordiazepoxide. Il ne fait pas de doute que parfois les différences individuelles dans l'action d'une drogue sur le comportement s'ex-

pliquent non pas par une différence de sensibilité de la drogue, mais par une différence dans le degré de contrôle que les conditions du milieu exercent sur le comportement préalablement à toute intervention pharmacologique. Ainsi, WEISSMAN (1963) a montré que l'excitation amphotaminique dans une situation d'évitement de SIDMAN était en corrélation avec le nombre de chocs reçus lors des séances de contrôle. Dans le programme d'évitement de SIDMAN encore, la chlorpromazine, habituellement, entraîne une diminution du débit de réponse et une augmentation concomitante du nombre de chocs. Chez des rats présentant de nombreuses réponses consécutives aux chocs, la chlorpromazine provoque une augmentation du nombre de réponses, en même temps que l'augmentation du nombre de chocs. On peut montrer, par des manipulations expérimentales appro-

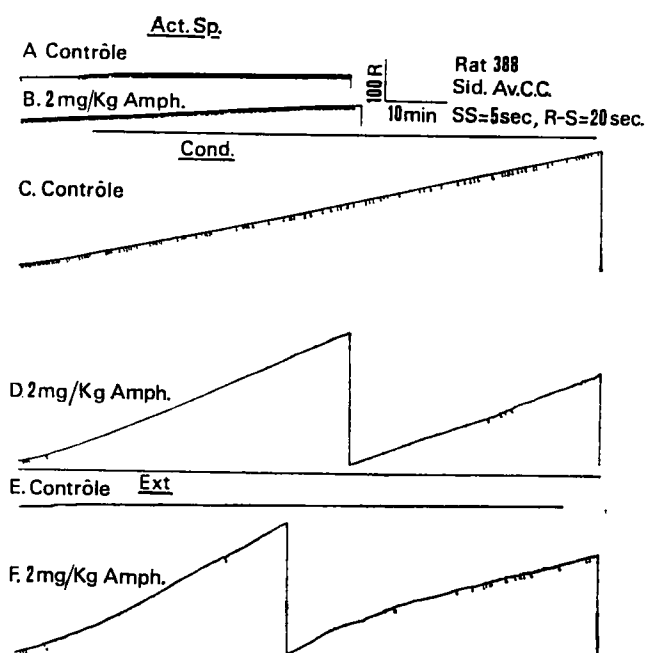


FIG. 10. — Action de l'amphétamine sur une réponse locomotrice (parcours d'une enceinte circulaire) du Rat en fonction de la signification fonctionnelle et de l'histoire de la réponse.

*En haut* : avant tout conditionnement. Les réponses traduisent une simple activité spontanée.

*A* : contrôle. *B* : après injection i.p. de 2 mg/kg d'amphétamine. Les réponses sont cumulées sur l'ordonnée ; les déflexions de la plume cumulative indiquent la densité des chocs que l'animal recevrait s'il se trouvait en situation d'évitement, compte tenu du faible débit de réponses. L'excitation amphotaminique, à cette dose, se marque très discrètement,

*Courbes du milieu* : l'animal est en situation d'évitement continu, sans signal avertisseur, chaque parcours de l'enceinte retardant de 20 s le choc, délivré en l'absence de réponses de l'animal à intervalles réguliers de 5 s (évitement de SIDMAN, SS = 5 s, R-S = 20 s). *C* : contrôle.

*D* : après 2 mg/kg d'amphétamine. On remarque l'accroissement du débit de réponses, avec diminution concomitante du nombre de chocs reçus.

*En bas* : situation d'extinction : le choc n'est plus délivré. La situation est en fait la même que dans l'activité spontanée, à ceci près que l'animal a derrière lui une histoire différente, au cours de laquelle la réponse a eu valeur de conduite d'évitement. *E* : contrôle ; l'activité locomotrice est à peu près nulle. *F* : après 2 mg/kg d'amphétamine, l'effet de l'excitant central se marque aussi nettement que dans la situation d'évitement, en contraste avec l'effet observé sur l'activité spontanée (courbe *B*). Les déflexions de la plume en *F* indiquent les chocs qui auraient été reçus s'il s'était agi d'une situation d'évitement ; ils sont à peu près aussi rares qu'en *D*.

priées, que les réponses consécutives aux chocs sont à distinguer des véritables réponses d'évitement (CLARK et STEELE, 1963).

L'histoire expérimentale constitue un autre aspect de l'interaction drogue-comportement. Dans ses recherches sur l'apprentissage discriminatif, TERRACE (1963, 1966) a obtenu, chez des pigeons, une perturbation marquée d'une discrimination acquise selon la procédure traditionnelle sous l'action de la chlorpromazine et de l'imipramine ; par contre, la même discrimination acquise par la procédure « sans erreurs » n'est nullement altérée par les mêmes substances.

L'activité locomotrice spontanée enregistrée dans la cage circulaire décrite plus haut n'est que très discrètement augmentée par l'amphétamine ou par la morphine. L'effet excitant de ces substances se marque par contre, de façon très nette, sur l'activité conditionnée d'évitement. Lorsque, en l'absence de toute drogue, le choc électrique n'est plus délivré, on observe rapidement l'extinction de l'activité conditionnée et l'on revient à un niveau comparable à l'activité spontanée antérieure au conditionnement. L'administration d'amphétamine ou de morphine entraîne, dans cette situation d'extinction, chez certains sujets, un accroissement très marqué de l'activité. La seule différence entre ces deux situations est une différence d'histoire comportementale. La figure 10 donne un exemple de cet effet.

RAY et BIVENS (1966) ont montré que l'effet de la chlorpromazine sur une réponse en présence d'un stimulus discriminatif s'atténue en fonction du degré d'entraînement préalable. Aucune relation claire n'apparaît entre l'effet de la drogue et le degré d'entraînement pour la LSD. Le même phénomène a été noté pour la chlorpromazine par SINGH et MANOCHA (1966).

---

## 6. QUELQUES PROBLÈMES PARTICULIERS POSÉS PAR LA PHARMACOLOGIE DU COMPORTEMENT

### a) La persistance des effets.

Nous avons évoqué plus haut les problèmes que soulève le transfert des effets comportementaux des substances pharmacologiques au delà du traitement. Indépendamment de leur importance pour une théorie du traitement du comportement par les drogues, certains aspects de la persistance des effets posent au pharmacologue des questions d'interprétation.

Dans la plupart des cas, l'administration d'une seule dose d'un psychotrope ne laisse pas de trace sur le comportement au delà des 24 h qui séparent habi-

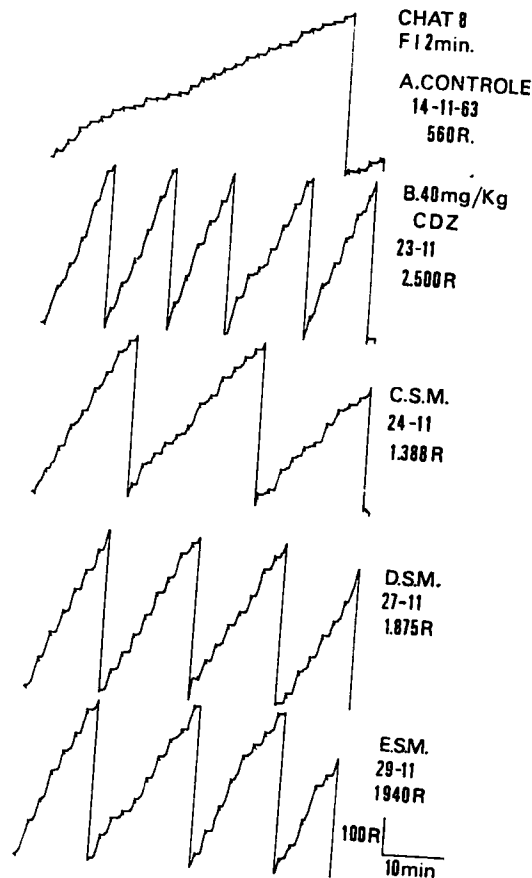


FIG. 11. — Persistance des effets excitants du chlordiazepoxide chez le Chat. Conditionnement en programme à intervalle fixe 2 minutes, avec renforcement alimentaire liquide. *A* : contrôle. *B* : après administration, *per os*, de 40 mg/kg de chlordiazepoxide. *C*, *D*, *E* : échantillons de comportement dans les jours qui suivent, sans médicament.

tuellement l'expérience sous drogue du premier contrôle. Il arrive que les effets persistent un peu plus longtemps, mais dans des limites qui demeurent explicables par ce que l'on sait ou ce que l'on peut supposer du destin de la substance dans l'organisme. L'apparition, au lendemain de l'administration d'une substance, d'un effet absent ou beaucoup plus discret dans les heures qui suivirent l'administration peut aussi s'expliquer en recourant à des hypothèses habituelles en pharmacodynamie. Notons pourtant le fait curieux que ces « effets de lendemain » peuvent se rencontrer dans certains programmes de conditionnement et non dans d'autres. Ils semblent par ailleurs souvent liés aux particularités individuelles (RICHELLE et coll., 1967).

Dans d'autres cas, la persistance de l'effet se prolonge chez certains individus bien au delà du moment où, suppose-t-on, la drogue a été éliminée de l'organisme. La figure 11 illustre un tel phénomène chez un chat dont le comportement conditionné resta modifié pendant plus de deux semaines après une administration de chlordiazepoxide. Faut-il en chercher l'explication dans une lenteur exceptionnelle des processus de transformation de la drogue dans l'organisme ? Ou bien faut-il à nouveau faire appel à une explication par la variable comportement ? On a proposé que le comportement altéré par la drogue doit être ensuite réajusté, en quelque sorte réappris (DEWS, 1962). L'hypothèse peut être retenue. Mais il reste à comprendre pourquoi certains produits exercent sur le comportement une action qui s'estompe parallèlement à leur métabolisation, pourquoi d'autres entraînent chez certains individus des modifications qui persistent plus ou moins longtemps, voire définitivement, sans qu'il s'agisse nécessairement d'amélioration du point de vue adaptatif.

### b) Aspects comportementaux de la tolérance.

Les techniques de conditionnement, de par leur haut degré d'automatisation, permettent l'étude des traitements chroniques. Celle-ci fait apparaître des effets que l'administration de doses isolées ne peut révéler.

Il faut parfois répéter pendant plusieurs jours une dose initialement inefficace pour voir s'installer un effet sur le comportement. Un exemple d'un tel effet, exigeant accumulation de la substance, est fourni à la figure 12. La dextromoramide, administrée quotidiennement à un rat conditionné dans un programme d'évitement continu ne produit au début (chez cet individu) aucun effet. Après plusieurs jours cependant, on observe des phases d'excitation se traduisant par une augmentation du nombre de réponse et une irrégularité du débit.

Un phénomène analogue se retrouve avec la morphine à faible dose chez le Chat. Il faut, selon les individus, de 5 à 12 injections quotidiennes de 0,2 mg/kg avant que se marque sur un comportement conditionné renforcé positivement des effets d'excitation et une altération de la régulation temporelle (DJAHANGUIRI et coll., 1966).

La mise en évidence de la tolérance est essentielle dans toute exploration pharmacologique. Pas plus au niveau comportemental qu'aux autres niveaux de l'or-

ganisme, la tolérance n'apparaît comme un phénomène homogène. Elle ne se rencontre pour certaines substances que chez certains individus. On comparera les courbes de la figure 13 obtenues chez un rat en conditionnement d'évitement, traité à la dextromoramide, à celles de la figure 12. L'évolution du comportement illustré par la figure 13 traduit le développement d'une tolérance dans sa forme la

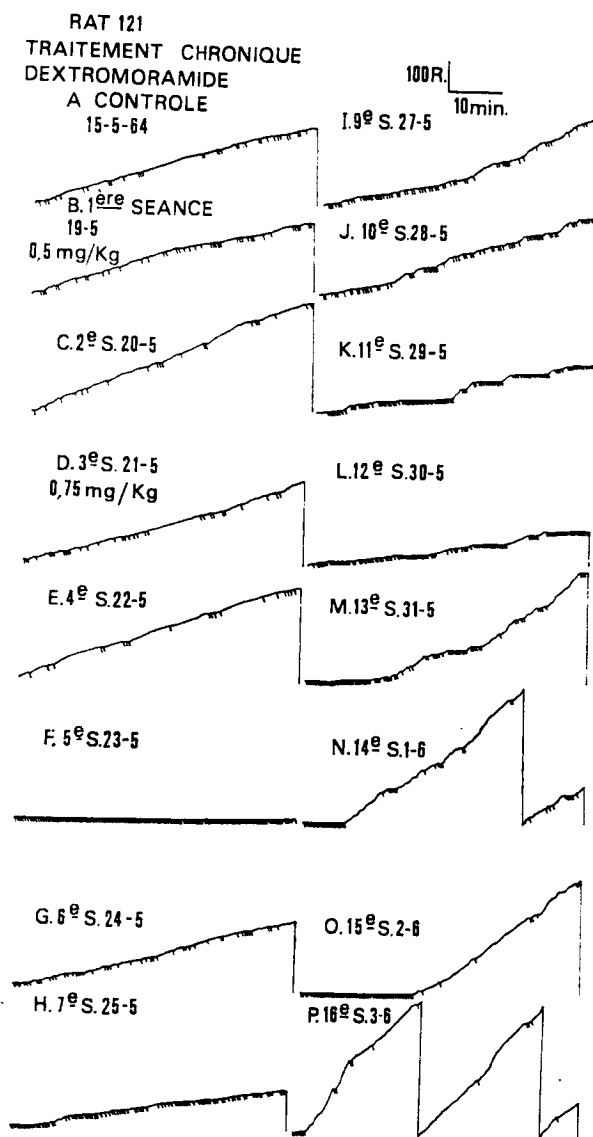


FIG. 12. — Traitement chronique à la dextromoramide chez le Rat en conditionnement d'évitement continu sans signal en cage de SKINNER (réponse d'appui sur levier). Exemple d'apparition d'effet en cours de traitement : un effet déprimeur apparaît à la 5<sup>e</sup> séance (F), puis plus discrètement, à la 7<sup>e</sup> séance (H). Des phases d'excitation commencent à se marquer de la 9<sup>e</sup> à la 13<sup>e</sup> séance. L'effet d'excitation domine nettement dans les 14<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> séances. Injection i.p. quotidienne avant la séance expérimentale de 0,5 mg/kg portée à 0,75 mg/kg à partir de la seconde séance. Intervalle réponse-choc et choc-choc = 20 secondes.

plus classique, les effets de la première dose active s'estompant lors des répétitions de l'injection, réapparaissant si l'on augmente la dose pour s'estomper à nouveau.

Un traitement classique au chlordiazepoxide chez le Rat n'entraîne aucune tolérance en ce qui concerne l'augmentation initiale des réponses dans un conditionnement à intervalle fixe. Cet effet va même s'accroissant chez certains sujets au cours des 3 semaines du traitement. Par contre, la détérioration de la régulation temporelle qui accompagne au début l'augmentation de débit s'atténue chez la plupart des sujets (RICHELLE et DJAHANGUIRI, 1964).

Une dissociation entre comportement moteur général et comportement conditionné apparaît chez le Chat au cours d'un traitement chronique au méprobamate. Cette substance accroît le débit de réponse et altère la régulation temporelle

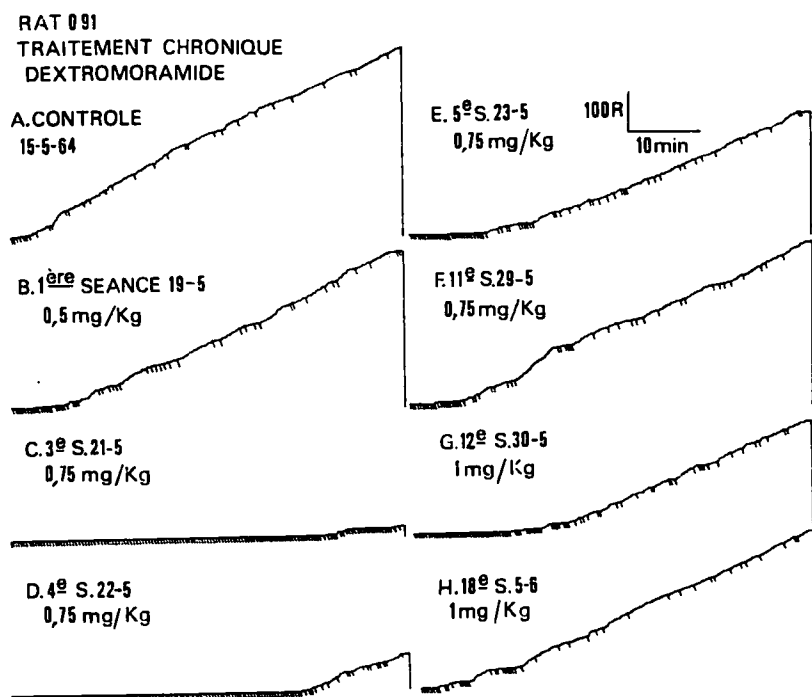


FIG. 13. — Développement d'une tolérance à la dextromoramide au cours d'un traitement chronique chez un rat. Conditionnement d'évitement continu sans signal en cage de SKINNER. Une dose quotidienne de 0,75 mg/kg i.p. (C, 3<sup>e</sup> séance) supprime complètement l'activité conditionnée. Cet effet est progressivement levé de la 4<sup>e</sup> à la 11<sup>e</sup> séance (D, E, F), il réapparaît si l'on augmente la dose (G, H). Intervalle réponse-choc et choc-choc = 20 secondes.

dans un conditionnement à intervalle fixe ; elle atteint à travers son action hypotonisante sur la musculature les comportements moteurs généraux. Ces effets sont analogues à ceux du chlordiazepoxide. En traitement chronique, une tolérance se développe d'abord quant aux effets généraux, ensuite quant aux effets sur le comportement conditionné. La tolérance croisée avec le chlordiazepoxide est nette en ce qui concerne les premiers, nulle en ce qui concerne les seconds (XHENSEVAL et RICHELLE, 1965).

Aucune tolérance à l'amphétamine n'a pu être mise en évidence à partir des mesures de l'activité spontanée. Cependant, dans un programme de conditionnement exigeant de l'animal un espacement des réponses, la tolérance rapidement (SCHUSTER et ZIMMERMAN, 1961).

L'importance de l'interaction drogue-comportement dans les phénomènes de tolérance ressort clairement d'une recherche de XHENSEVAL (1964, *b*), dans laquelle l'auteur compare quatre programmes de conditionnement chez le Rat, sous traitement chronique (20 jours) au diazépam d'une part, au méprobamate de l'autre. La tolérance au méprobamate s'établit rapidement dans les programmes à renforcement positif, mais non dans le conditionnement d'évitement. L'inverse, en gros, se produit pour le diazépam.

Une tolérance se manifeste chez le Chat aux effets de la morphine administrée à une dose quotidienne de 0,2 mg/kg, équivalente à la dose clinique. L'augmentation du débit de réponses (dans un programme à intervalle fixe) et la perturbation de la régulation temporelle s'atténuent progressivement jusqu'à rétablissement du comportement normal. Il faut noter que dans les études pharmacologiques classiques visant à mettre en évidence la tolérance à la morphine, les doses employées sont considérablement plus élevées (DJAHANGUIRI et coll., 1966).

Devant des résultats de ce type, montrant des dissociations entre comportements différents ou le développement d'une tolérance dans des conditions inhabituelles du point de vue de la pharmacologie, on s'est demandé s'il ne convenait pas de chercher l'explication dans les variables spécifiquement comportementales. DEWS (1962) a proposé l'hypothèse d'un réajustement de l'organisme à son milieu en présence de la drogue. Lorsqu'un facteur quelconque vient perturber un comportement, l'organisme peut éventuellement opérer les corrections nécessaires et réacquiescer le comportement adapté. Tout comme nous réorganisons peu à peu nos coordinations motrices perturbées lorsque nous dessinons en suivant nos mouvements dans un miroir ou lorsque nous nous déplaçons dans un espace inversé par un artifice d'optique, de même l'animal réorganiserait peu à peu ses conduites pour faire face aux conditions du milieu extérieur — qui n'ont pas changé — en dépit des modifications de son milieu intérieur par la drogue. On comprendrait dès lors que certains programmes de renforcements donnent lieu à des corrections, d'autres non. On ferait ainsi appel à une notion de tolérance comportementale (*behavioral tolerance*) qui ne tend nullement à se substituer à la notion traditionnelle de tolérance pharmacologique ni aux explications que les pharmacologues en fournissent, mais simplement à la compléter pour expliquer certains cas particuliers. Recourant à la technique du programme multiple, SCHUSTER et coll., (1966) ont tenté d'analyser les variables comportementales affectant le développement de la tolérance à l'amphétamine chez le Rat. Les deux composantes du programme faisaient intervenir une régulation temporelle, mais dans un cas celle-ci était spontanée et sa qualité n'avait aucune répercussion sur le nombre de renforcements obtenus (programmes à intervalle fixe, F.I.), tandis que dans l'autre cas elle était la condition du renforcement (programme de renforcement des débits de réponses lents, D.R.L.). L'amphétamine altère la régulation temporelle en D.R.L., non en F.I. Une tolérance se développe à cet égard dans la composante D.R.L. Selon les sujets, le débit des réponses est augmenté ou diminué dans l'une ou l'autre des composantes, ou dans les deux. Il n'y a tolérance, dans la composante F.I., que si le débit avait été diminué par les doses



initiales, entraînant une réduction du nombre de renforcements obtenus. Le réajustement de la régulation temporelle dans la composante D.R.L. a pour effet de ramener au niveau antérieur au traitement le nombre de renforcements obtenus. On peut donc dire qu'il y a tolérance lorsque la drogue avait pour effet initial une réduction du nombre de renforcements. Dans une seconde partie de leurs recherches déjà citée ci-dessus, les auteurs n'ont observé aucune tolérance à l'amphétamine dans un conditionnement d'évitement ; mais ici, l'excitant central entraîne une amélioration du comportement puisque l'animal reçoit moins de chocs. Ainsi « une tolérance comportementale à l'amphétamine se développerait dans ces aspects du répertoire comportemental de l'organisme que la drogue affecte de telle sorte qu'elle perturbe l'ajustement de l'organisme aux conditions imposées par le milieu pour l'obtention du renforcement. Inversement, si la drogue améliore le comportement dans son ajustement à ces conditions ou le laisse inchangé, il n'y aurait pas tolérance comportementale ».

Une condition essentielle cependant pour qu'une tolérance comportementale puisse être invoquée est que l'organisme ait l'occasion d'exercer son comportement en cours de traitement chronique, de façon à opérer les corrections nécessaires. Si la tolérance se marque en fin de traitement chronique alors que l'animal n'a pas été mis en situation expérimentale en cours de traitement, il est clair qu'une tolérance pharmacologique au sens habituel du terme s'est établie.

Nous avons opéré ce contrôle pour la tolérance au méprobamate chez le Chat, en tirant parti de la grande stabilité d'un conditionnement sur programme à intervalle fixe donnant lieu à une restauration spontanée immédiate même après plusieurs semaines d'interruption des expériences. Après avoir vérifié l'effet du méprobamate sur le comportement lors du premier jour du traitement, nous avons interrompu les expériences de conditionnement pendant quinze jours tout en poursuivant le traitement chronique. Nous avons remis l'animal en cage expérimentale pour vérifier l'effet de la dernière administration de méprobamate. Une tolérance complète s'était développée, comparable à celle que nous avons constatée antérieurement chez des animaux placés quotidiennement en situation expérimentale (XHENSEVAL et RICHELLE, 1965). Il ne fait pas de doute, dans ce cas, que la tolérance observée au niveau du comportement n'est qu'une expression de la tolérance pharmacologique générale (RICHELLE, 1965).

Une vérification analogue a été entreprise à l'aide d'une méthode différente par CHARNEY et REYNOLDS (1967) pour la scopolamine chez le Rat. Après vérification de l'effet de la dose choisie sur le comportement conditionné de tous les sujets, l'injection quotidienne de scopolamine eut lieu pour la moitié des sujets avant la séance expérimentale, immédiatement après pour l'autre moitié. Les effets initiaux de la drogue s'estompèrent progressivement dans le premier cas. Dans le second, le comportement ne fut pas affecté pendant le traitement ; lors du test final avec injection de scopolamine avant la séance de conditionnement, les animaux de ce groupe conservèrent leur comportement normal témoignant d'une tolérance égale à celle des animaux qui avaient exercé leur comportement sous l'action de la drogue. Les conclusions rejoignent celles de notre expérience sur le méprobamate.

De tels contrôles sont encore rares en raison sans doute de la durée de ce genre d'expériences. Ils s'imposent avant de retenir l'hypothèse de la tolérance comportementale comme mécanisme distinct de la tolérance pharmacologique. Si cette hypothèse se trouvait confirmée pour certaines substances, il resterait à expliquer pourquoi, dans certains cas, il y a tolérance comportementale à côté ou indépendamment d'une tolérance pharmacologique ; dans certains cas, il y a tolérance pharmacologique se traduisant entre autres au niveau du comportement, alors que dans d'autres cas il n'y a pas de tolérance du tout <sup>1</sup>, ni comportementale, ni pharmacologique. Pourquoi certaines substances, tout en restant actives dans l'organisme, autoriseraient-elles des mécanismes correcteurs dans le comportement, et d'autres non ? Nous ne pouvons que renvoyer ce problème au pharmacologue et au physiologiste.

### c) Les toxicomanies.

Les phénomènes de toxicomanie dans lesquels se conjuguent des mécanismes de tolérance, un syndrome d'abstinence et un « besoin » de la drogue, n'ont pas reçu jusqu'ici d'explication satisfaisante en pharmacologie. Chez l'Homme, des facteurs psycho-sociaux complexes interfèrent inévitablement avec les processus pharmacologiques, au point qu'il est impossible de discerner ce qui, dans le comportement du toxicomane, découle directement de son imprégnation par la drogue, et ce qui, dans la recherche de la drogue, dépend de conditionnements sociaux et de conduites symboliques. Ici encore se pose le problème de la part que joue la relation de l'organisme avec son milieu dans l'amorce et le maintien d'une toxicomanie, dans la réaction à la privation de drogue. Une analyse au niveau du comportement animal, en éliminant les complications que les conduites représentatives et les facteurs psycho-sociologiques introduisent chez l'Homme, devrait permettre de préciser ce qui dans l'établissement d'une toxicomanie s'explique par les modifications physiologiques et biochimiques qu'entraîne la drogue dans l'organisme et ce qui relève des circonstances particulières dans lesquelles l'organisme a été mis au contact de la drogue, en a été imprégné ou en a été privé. Une telle analyse exige naturellement des techniques à la fois fines et rigoureuses d'étude du comportement.

Le *screening* pharmacologique classique recourt, pour mettre en évidence les propriétés toxicomanogènes des substances, à des tests de routine visant à mettre d'abord en évidence une tolérance — généralement aux effets de la drogue sur des systèmes physiologiques — puis un syndrome de privation, vérifiable éventuellement par un test de substitution. L'attention est généralement portée vers les aspects physiologiques du sevrage ou des aspects comportementaux très élémentaires comme l'activité motrice spontanée (DESMAREZ, 1960).

Le critère décisif de la toxicomanie humaine n'est cependant ni dans la tolérance ni dans la dépendance physique que révèle le syndrome physiologique de sevrage. Il est dans la dépendance psychologique qui se traduit par une recherche

1. Au niveau du comportement, nous n'avons observé aucune tolérance à la chlorpromazine (résultats non publiés) ni au L 4035 (RICHELLE *et al.*, 1967).

active de la drogue. Il paraît, dès lors, du plus haut intérêt d'étudier, en même temps que l'évolution des signes physiologiques de l'imprégnation par la drogue, l'évolution des comportements.

Dire que l'administration chronique de morphine crée un « besoin » revient à dire en termes behavioristes que la morphine joue le rôle de renforcement. Ceci peut être aisément vérifié en plaçant une réponse conditionnée opérante sous contrôle du renforcement morphinique. L'auto-administration de morphine a été obtenue chez plusieurs espèces après que l'animal eut reçu une série d'injections « forcées ». NICHOLS, après avoir traité pendant dix jours des rats avec une dose croissante de morphine, les prive d'eau et de drogue pendant 24 h, puis les soumet à un test de choix entre de l'eau pure ou de l'eau additionnée de morphine. Les animaux, à la différence des sujets non traités, choisissent la solution de morphine (NICHOLS et coll., 1956 ; NICHOLS et DAVID, 1959 ; DAVID et NICHOLS, 1962). WEEKS, dans le but d'éliminer les interférences de la soif et de la gustation, administre la morphine automatiquement par voie d'un cathéter intraveineux. Après avoir induit la dépendance par une série d'injections forcées, il prive l'animal de drogue, puis laisse au rat la possibilité de s'octroyer le renforcement morphinique en actionnant un levier. Si la quantité de morphine par renforcement est réduite, les réponses de l'animal augmenteront proportionnellement (WEEKS, 1961, 1962, 1964). THOMPSON et SCHUSTER (1964) ont obtenu des résultats analogues dans un schéma expérimental plus complexe chez le Singe *Rhésus*.

Hypothétiquement, la valeur du renforcement morphinique peut être interprétée de deux façons : ou bien l'animal fournit des réponses afin de mettre fin aux effets aversifs de la privation, ou bien il recherche les effets de la drogue pour eux-mêmes. Ces deux interprétations se rattachent à des conceptions différentes du besoin et de la motivation, dans le détail desquelles nous ne pouvons entrer ici. Succinctement formulée, la première rattache toute l'activité orientée vers un but à un besoin conçu comme un déficit ou un état « désagréable » (nous dirions aversif) ; la seconde fait place à des activités motivées par la valeur positive intrinsèque de certaines stimulations. On pourrait parler de théorie réductionniste ou hédoniste de la motivation.

Le caractère aversif de l'état de privation de morphine a été démontré par certains aspects des expériences de WEEKS, citées plus haut. Il a été prouvé plus explicitement encore, chez le Singe *rhésus*, par GOLDBERG et SCHUSTER (1967). Les sujets rendus dépendants ont été entraînés à émettre des réponses opérantes pour obtenir une injection de morphine à raison d'un renforcement pour 10 réponses. Ensuite, un stimulus sonore est associé à une injection de nalorphine, qui déclenche un syndrome de sevrage. Les réponses cessent en présence du stimulus sonore, exactement comme elles cessent lorsqu'il est suivi d'un choc inévitable dans la classique suppression conditionnée (C.E.R.) d'ESTES et SKINNER. Des réactions physiologiques conditionnées (bradycardie, miction, salivation) apparaissent en présence du son, même lorsqu'une solution physiologique est substituée à la nalorphine. Ni la nalorphine ni le stimulus associé n'acquièrent de propriété aversive chez des singes qui n'ont pas été préalablement rendus dépendants.

La valeur positive intrinsèque du renforcement morphinique est plus difficile à mettre en évidence, en supposant qu'elle existe, car, généralement dans les expériences du même type que celles que nous venons de résumer, la dépendance physique est induite par des injections forcées et ne dépend pas du comportement du sujet. Quand on donne ensuite accès à la drogue par le truchement des réponses opérantes, il faut tenir compte de l'interférence des réactions de sevrage et de leur caractère aversif.

Une manière d'attaquer le problème consiste à étudier le comportement non pas chez des animaux rendus préalablement dépendants, mais au cours de l'installation de la dépendance, ou, en d'autres termes, de chercher dans quelles conditions, du point de vue comportemental, une toxicomanie peut être amorcée. Dans une série de recherches préliminaires, YLIEFF (1967) a tenté de substituer à un renforcement alimentaire le renforcement morphinique chez des chiens conditionnés. Le renforcement morphinique était injecté automatiquement par voie sous-cutanée. Si la morphine a par elle-même valeur de renforcement positif, il devrait être possible d'opérer cette substitution et de maintenir le comportement après avoir supprimé la nourriture remplacée par la drogue. Chez les sujets d'un petit groupe expérimental étudié pendant plusieurs mois, la morphine lors de la première tentative de substitution entraîne la suppression des réponses conditionnées et il se révèle impossible d'amorcer une toxicomanie par cette procédure. Chez un seul animal cependant, YLIEFF a obtenu la substitution, la suppression du renforcement alimentaire démontrant le contrôle par le renforcement morphinique. Au cours de deux phases expérimentales totalisant 130 séances quotidiennes, cet animal s'octroya un nombre réduit mais régulier de renforcements morphiniques représentant une dose d'environ 2 mg/kg. L'augmentation de la dose par renforcement entraîne une diminution proportionnelle des réponses conditionnées et inversement, ce qui indique la constance de la dose recherchée par le sujet. Aucun des symptômes habituels de la dépendance physique n'a été relevé chez ce chien. On s'attendrait d'ailleurs, s'il y avait dépendance physique, à des signes de tolérance qui se traduiraient par un accroissement de la dose recherchée. Ce ne fut pas le cas. Sans qu'une conclusion décisive puisse être dégagée de ces expériences préliminaires, il n'est pas exclu même chez l'animal que la morphine puisse avoir valeur de renforcement positif pour certains sujets exceptionnels.

Avant de conférer à la drogue une telle valeur positive, comparable à celle de l'autostimulation cérébrale de OLDS, il convient de s'interroger sur l'intervention d'autres variables comportementales qui auraient pu jouer à l'insu de l'expérimentateur.

L'auto-administration de drogue chez des animaux placés dans des situations génératrices de réactions émotionnelles et impliquant un stimulus nociceptif a été obtenue par NICHOLS et par MILLER (1967) notamment. YLIEFF a tenté sur deux chiens, dont le comportement renforcé positivement avait été supprimé lors des tentatives de substitution, d'amorcer la toxicomanie non plus à partir d'un conditionnement à renforcement positif, mais d'un conditionnement d'évi-

tement avec signal. Une réponse opérante, en présence d'un signal sonore, permet à l'animal d'éviter un choc électrique délivré à la patte postérieure. Ce conditionnement s'acquiert et se stabilise très rapidement. Une injection de morphine est alors octroyée à la suite de chaque réponse. Le comportement conditionné se maintient, même si les électrodes sont supprimées, l'animal s'octroyant des doses croissantes de morphine (allant jusqu'à 13 mg par renforcement, et un total de 400 mg, soit  $\pm 30$  mg/kg en une séance expérimentale d'une heure). Chez un sujet, ce comportement est étroitement lié à la présence du signal avertisseur, mais chez l'autre, il subsiste en son absence. Les signes habituels, tant physiologiques que comportementaux, de la tolérance et de la dépendance physique, se manifestent dans les phases d'auto-administration et lors des tests de sevrage. Ces résultats montrent que, chez des sujets pour lesquels la morphine n'avait au départ aucune valeur positive, il est possible d'amorcer un comportement d'auto-administration entraînant peu à peu la toxicomanie à la faveur d'une relation entre l'organisme et l'environnement, caractérisée par un contrôle aversif du comportement. Il faut noter enfin, ce que beaucoup d'auteurs ont relevé, mais que certains ne soulignent pas assez, et ce qu'YLIEFF a retrouvé chez le Chien dans des expériences complémentaires de contrôle, que tous les animaux rendus physiquement dépendants par injection forcée ne fournissent pas pour autant des comportements d'auto-administration. Nous ignorons ce qui, dans ces différences individuelles, relève d'une différence de réactivité à la drogue, sur le plan physiologique, et ce qui relève de variations dans les comportements.

Dans l'étude des toxicomanies l'analyse du comportement à l'aide des méthodes de conditionnement se révèle doublement féconde. D'une part, la grande sensibilité de ces méthodes permet de détecter des signes de dépendance physique qui seraient passés inaperçus avec des techniques plus grossières. Ainsi, un syndrome de sevrage se marque chez le Chat après un traitement prolongé à faible dose de morphine dans un conditionnement à régulation temporelle (DJAHAN-GURI et coll., 1966). D'autre part, la flexibilité dans la manipulation des variables expérimentales permet d'entreprendre une étude systématique et objective du rôle que jouent les variables de comportement dans les phénomènes de toxicomanie, rôle qu'il serait prématuré de définir, mais qui apparaît indéniable à travers les expériences réalisées depuis une dizaine d'années.

## RÉSUMÉ ET CONCLUSION

La recherche comportementale sur l'animal est devenue courante en pharmacologie du système nerveux comme en neurophysiologie. Elle y tient une place nécessaire, si l'on reconnaît que l'étude fonctionnelle des relations de l'organisme avec son milieu exige à la fois des concepts et des méthodes particulières, irréductibles à ceux de la physiologie et de la biochimie, bien que s'y articulant étroitement. Sa méthodologie doit s'inspirer naturellement des progrès les plus récents dans les sciences expérimentales du comportement, de manière à répondre aux exigences combinées d'une étude valide du comportement et d'une analyse des effets des substances pharmacologiques. Les méthodes du conditionnement et spécialement du conditionnement opérant, sans prétendre à l'exclusivité absolue, peuvent être proposées comme les plus adéquates à l'heure actuelle en raison de leur rigueur dans le contrôle du comportement, de leur flexibilité, de leur fidélité, de la reproductibilité interspécifique des mêmes formes de comportement, de leur sensibilité, de leur automatisation poussée. Elles constituent l'outil techniquement le plus élaboré pour décrire, au niveau du comportement, les propriétés pharmacologiques que le pharmacologue cherche classiquement à mettre en évidence : homogénéité d'action intra-individuelle, interindividuelle et interspécifique, durée d'action, relation dose-effet, tolérance, antagonisme, synergie et potentialisation, relation structure-activité.

Au delà de ces données descriptives, la recherche comportementale vise à contribuer à l'analyse fonctionnelle des modalités d'action des drogues. La prédiction thérapeutique est hors de son propos. Celle-ci ne peut se fonder, en effet, que sur une connaissance précise des mécanismes de la maladie et des mécanismes d'action du remède, et non sur des rapprochements purement analogiques et toujours anthropomorphiques entre des comportements provoqués expérimentalement et des symptômes dont les causes sont généralement inconnues, et qui se situent à un niveau du comportement dont il est vain de chercher l'équivalent chez l'animal. Renonçant à la prédiction thérapeutique, l'analyse comportementale peut se tourner vers l'étude de problèmes généraux, spécifiques à la pharmacologie du comportement et dont la solution expérimentale pourrait se révéler ultérieurement très éclairante en thérapeutique clinique. L'un de ces problèmes qui a été discuté à titre d'illustration est celui de la persistance des effets comportementaux des substances pharmacologiques au delà du traitement. Généralement, on observe une dissociation entre les comportements installés ou modifiés sous l'action des drogues et les comportements après traitement. Les rares cas de trans-

fert de l'effet ne s'expliquent pas par la meilleure adaptation aux conditions du milieu que la drogue aurait entraînée.

L'action des drogues sur le comportement ne peut être rapportée à des entités conceptuelles qui prétendraient rassembler de vastes classes de conduites. De telles entités (telles que *agressivité*, *anxiété*, *activité*, etc...) n'ont aucune valeur descriptive : elles éclatent, au contraire, si on les soumet à l'analyse expérimentale. Elles n'ont aucune valeur explicative, ne correspondant à aucun mécanisme objectif, ni au niveau psychologique, ni au niveau physiologique. Elles ne peuvent naturellement être invoquées comme argument dans les classifications des substances. L'analyse expérimentale conduit à mettre l'accent sur les effets différentiels des mêmes substances sur des comportements à première vue très proches les uns des autres. D'autre part, des substances différentes peuvent produire des effets similaires par le biais de mécanismes très différents. Il n'est pas moins utile, et il est actuellement parfois plus facile, de mettre en évidence ces divergences au niveau du comportement qu'au niveau physiologique. On ne peut y arriver que par la comparaison de multiples comportements, ne différant entre eux que par des aspects bien délimités et correspondant à des manipulations expérimentales définies. Cette approche a été illustrée par des exemples concernant notamment les comportements sous contrôle de stimulations aversives.

L'importance des variations quantitatives ou qualitatives dans l'effet des substances pharmacologiques en fonction du type de contrôle exercé par l'environnement sur le comportement conduit à envisager le comportement non seulement au titre de variable dépendante mais de variable indépendante dans l'exploration psychopharmacologique. La modification des comportements par les drogues pourrait bien, pour une certaine part, s'expliquer non seulement par l'action des drogues sur des systèmes physiologiques sous-jacents, mais par les conditions particulières de relation organisme-milieu, donc par des variables qui ne se laissent définir qu'en termes de comportement. La notion d'interaction drogue-comportement fournirait un modèle heuristique, sinon encore explicatif, qui se substituerait au modèle traditionnel, pour lequel les modifications pharmacologiques du comportement apparaissent exclusivement comme les conséquences ou les expressions de mécanismes biochimiques ou physiologiques. Un tel modèle n'a pas pour objet de supplanter les interprétations pharmacodynamiques auxquelles on peut aboutir en ignorant les faits de comportement. Il est fécond et avantageux dans la mesure précisément où il permet de rendre compte de certains résultats de la pharmacologie du comportement en invoquant l'intervention de variables particulières, propres à ce niveau d'analyse, plutôt qu'en mettant en question des hypothèses solidement étayées concernant des processus pharmacodynamiques plus généraux et plus fondamentaux.

La pharmacologie comportementale vue dans cette perspective ne fournit rien au pharmacologue qui puisse ressembler à un modèle réduit de la situation psychiatrique. Elle n'ambitionne nullement de jouer le rôle de chaînon intermédiaire entre la pharmacologie du système nerveux et la clinique humaine, rôle qu'elle ne pourrait assumer qu'à la faveur d'une équivoque en entretenant chez

le pharmacologue l'illusion de tenir dans le comportement animal des analogues valides des troubles psychologiques humains. Elle offre au pharmacologue les services d'une science auxiliaire, avec sa méthodologie, ses ressources techniques et ses concepts propres, dont l'utilité se confirmera si, effectivement, notre compréhension des mécanismes d'action des drogues fait, grâce à elle, quelques progrès.

### SUMMARY

The place of animal behavioral research in C.N.S. pharmacology is discussed. The advantages of the most refined techniques presently available, namely operant conditioning, are described and illustrated with experiments concerning intra-individual, interindividual and interspecific homogeneity of drug action ; duration of effect, dose-action relationship, tolerance, antagonism, synergism and potentiation.

The possible contribution of an experimental analysis of drug action on behavior is not to the prediction of therapeutic properties generally founded in purely analogical and anthropomorphic reasoning but the understanding of functional mechanisms. As an example of such a mechanism, as approached by behavioral techniques, the transfer of behavioral effects from drugged to non-drugged states is discussed.

When sufficiently refined methods are used, it becomes clear that the modifications of behavior observed under drugs cannot be explained by resorting to abstract psychological entities, such as *anxiety*, *agressiveness*, *activity*, etc... A correct description emphasizes the differential effects of drugs on various behaviors, which *a priori* categorization would tend to consider as equivalent, and use as a simple index of some loosely defined pharmacological properties. Behavior under the control of aversive stimuli provides an exemple which illustrates the necessity to relate drug effects to experimentally defined variables rather than to invalidated constructs rejected by present day scientific psychology.

The variability of drug effects according to the kind of behavior being considered, has led to the concept of *drug-behavior interaction*. Behavior should be treated in psychopharmacological research not only as a dependant variable, but, eventually, as an independent variable. Traditional approaches to behavioral pharmacology viewed behavioral changes as consequences of underlying physiological or biochemical changes. In some cases, it seems that part of the effects observed at behavioral levels are to be explained by the interference of specifically behavioral variables, or, in other terms, by the peculiar relations between the organism and its environment.

Some typical problems raised by a behavioral analysis, in the field of tolerance and of experimentally induced addiction, are discussed.



## BIBLIOGRAPHIE

- AZRIN, N. H. (1956). Effects of two intermittent schedules of immediate and non immediate punishment. *J. Psychol.*, **42**, 3-21.
- AZRIN, N. H. (1959). Punishment and recovery during fixed ratio performance. *J. exp. Anal. Behav.*, **2**, 161-163.
- AZRIN, N. H. (1960 a). Sequential effects of punishment. *Science*, **131**, 605-606.
- AZRIN, N. H. (1960 b). Effects of punishment intensity during variable-interval reinforcement. *J. exp. Anal. Behav.*, **3**, 123-142.
- AZRIN, N. H., HAKE, D. F., HOLZ, W. C. et HUTCHINSON, R. R. (1965). Motivational aspects of escape from punishment. *J. exp. Anal. Behav.*, **8**, 31-44.
- AZRIN, N. H. et HOLZ, W. C. (1966). Punishment. In W. K. HONIG, *Operant behavior : Areas of research and application*. Appleton-Century Crofts, New York, 380-447.
- BARRY, H., ETHEREDGE, E. E. et MILLER, N. E. (1965). Counterconditioning and extinction of fear fail to transfer from amobarbital to non-drug state. *Psychopharmacologia*, **8**, 150-156.
- BENTE, D. et BRADLEY, P. B. (1965). *Neuropsychopharmacology*, vol. 4. Proceedings of the Fourth meeting of the Collegium internationale neuropsychopharmacologicum. Elsevier, Amsterdam.
- BERSTEIN, B. M. et CANCRO, L. P. (1962). The effect of two temporal variables of avoidance conditioning on drug-behavior interaction. *Psychopharmacologia*, **3**, 105-113.
- BLOUGH, D. S. (1957). A method for obtaining psychophysical thresholds from the pigeon. *J. exp. Anal. Behav.*, **1**, 31-43.
- BOISSIER, J. R. (1965). Situation libre et psychotropes. In : MIKHEL'SON, M. Ya. et LONGO V. G., *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon, Londres, 25-46.
- BOREN, J. J. et MALIS, J. L. (1961). Determining thresholds of aversive brain stimulation. *Amer. J. Physiol.*, **201**, 429-433.
- BOREN, J. J. et NAVARRO, A. P. (1959). The action of atropine, benactyzine, and scopolamine upon fixed-interval and fixed ratio behavior. *J. exp. Anal. Behav.*, **2**, 107-115.
- BOVET, D. et GATTI, G. L. (1965). Pharmacology of instrumental avoidance conditioning. In : MIKHEL'SON, M. Ya. et LONGO, V. G. *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon Press, Londres, 75-89.
- BOVET, D., ROBUSTELLI, F. et BIGNAMI, G. (1965). Étude du conditionnement inhibiteur chez le Rat. Action de l'amphétamine, de la chlorpromazine et des agents cholinergiques. *C.R. Ac. Sc. Paris*, **260**, 4641-4645.
- BOVET-NITTI, F. (1966). Facilitation of simultaneous visual discrimination by nicotine in the rat. *Psychopharmacologia*, **10**, 59-66.
- BRADLEY, P. B., DENIKER, P. et RADOUCO-THOMAS, G. (Eds.) (1959). *Neuropsychopharmacology*, vol. 1. Proceedings of the First international congress of neuro-psychopharmacology. Elsevier, Amsterdam.
- BRADLEY, P. B., FLÜGEL, F. et HOCH, P. (Eds) (1963). *Neuropsychopharmacology*, vol. 3. Proceedings of the Third meeting of the Collegium internationale neuropsychopharmacologicum. Elsevier, Amsterdam.
- BRADY, J. V. (1956). A comparative approach to the evaluation of drug effects upon affective behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **64**, 632-643.
- BRADY, J. V. (1959). Procedures, problems and perspectives in animal behavioral studies of drug activity. In : J. COLE et R. GERARD (Eds). *Psychopharmacology. Problems in evaluation*. Nat. Ac. Sci., Washington, p. 255-267.
- BRADY, J. V. PORTER, R. W., CONRAD, D. G. et MASON, J. W. (1958). Avoidance behavior and the development of duodenal ulcers. *J. exp. Anal. Behav.*, **1**, 69-72.
- BRILL, H., COLE, J. O., DENIKER, P., HIPPIUS, H. et BRADLEY, P. B. (Eds) (1967). *Neuropsychopharmacology*, vol. 5. Proceedings of the Fifth international congress of Neuropsychopharmacology. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- BRION, A. et EY, H. (1964). *Psychiatrie animale*, Desclée de Brouwer, Paris.

- BUSER, P. (1965). Activité électrocorticale au cours de l'apprentissage instrumental d'approche. Ses variations sous l'effet d'agents pharmacologiques. In : MIKHELSON, M. Ya. et LONGO, V. G. *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon Press, Londres, pp. 253-268.
- CHALMERS, R. K. et ERICKSON, C. K. (1965). Central cholinergic blockade of the conditioned avoidance response in rats. *Psychopharmacologia*, **6**, 31-41.
- CHARNEY, N. H. et REYNOLDS, G. S. (1967). Tolerance to the behavioral effects of scopolamine in rat. *Psychopharmacologia*, **11**, 379-387.
- CHARPENTIER, J. (1965). *Étude neuropharmacologique et électrophysiologique du comportement à la douleur chez le Rat*. Librairie Arnette, Paris.
- CLARK, F. C. et STEELE, B. J. (1963). Some observations on the interaction of chlorpromazine and free operant avoidance bursts. *Psychopharmacologia*, **4**, 221-231.
- CLARK, F. C. et STEELE, B. J. (1966). Effects of D-amphetamine on performance under a multiple schedule in the rat. *Psychopharmacologia*, **9**, 157-169.
- COLE, J. O. et GERARD, R. W. (Eds) (1959). *Psychopharmacology. Problems in evaluation*. Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Council, Washington.
- COOK, L. (1965). Behaviour changes with antipsychotic drugs in animals. In : BENTE, D. et BRADLEY, P. B. *Neuropsychopharmacology*, vol. 4, Elsevier, Amsterdam, 91-99.
- COOK, L. et KELLEHER, R. R. (1962). Drug effects on the behavior of animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **96**, 315-335.
- COOK, L. et KELLEHER, R. T. (1963). Effects of drugs on behavior. *Ann. Rev. Pharmacol.*, **3**, 205-222.
- COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. et KOETSCHET, P. (1953). Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3' propyl)-10 phénothiazine (4560 R.P.). *Arch. int. Pharmacodyn.*, **92**, 305-361.
- DALLEMAGNE, G. (1968). *Contribution à l'analyse expérimentale des comportements sous contrôle aversif*. Thèse Lic. Psychol., Liège (non publié).
- DALLEMAGNE, G. (1968). *Action de la chlorpromazine, du méprobamate et de l'amphétamine sur trois comportements conditionnés sous contrôle aversif* (en préparation).
- DALLEMAGNE, M. J., RICHELLE, M., FONTAINE, O. et XHENSEVAL, B. (1967). Contribution du conditionnement animal à l'étude expérimentale des substances psychotropes. *Acta clin. belg.*, **22**, 1-16.
- DAVID, W. M. et NICHOLS, J. R. (1962). Physical dependence and sustained opiate directed behavior in the rat. *Psychopharmacologia*, **3**, 139-145.
- DAVID, W. M., CAPEHART, J. et LLEWELLIN, W. L. (1961). Mediated acquisition of a fear motivated response and inhibitory effects of chlorpromazine. *Psychopharmacologia*, **2**, 268-276.
- DELGADO, J. M. R. (1965). Pharmacology of spontaneous and conditioned behavior in the monkey. In : MIKHELSON, M. Ya. et LONG, V. G. *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon Press, Londres, 133-156.
- DESMAREZ, J. J. (1960). Contribution à l'étude expérimentale des substances tranquillisantes et des drogues toxicomanogènes. *Ann. Soc. roy. Sci. méd., Brux.*, **13**, 3 et 4.
- DEWS, P. B. (1962). Psychopharmacology. In : BACHRACH, A. J., Ed. *Experimental Foundations of Clinical Psychology*. Basic Books, New-York, 423-441.
- DEWS, P. B. (1965). Pharmacology of positive reinforcement and discrimination. In : MIKHELSON, M. Ya. et LONGO, V. G. *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon Press, Londres, 91-98.
- DJAHANGUIRI, B., RICHELLE, M. et FONTAINE, O. (1966). Behavioral effects of a prolonged treatment with small doses of morphine in cats. *Psychopharmacologia*, **9**, 363-372.
- DRESSE, A. (1966). Influence de 15 narcoleptiques (butyrophénones et phénothiazines) sur les variations de la teneur du cerveau en noradrénaline et l'activité du Rat dans le test d'auto-stimulation. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **159**, 353-365.
- DRESSE, A. (1967). *Contribution expérimentale à l'étude du mécanisme d'action des neuroleptiques*. Michiels, Liège.
- ESTES, W. K. et SKINNER, B. F. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *J. exp. Psychol.*, **29**, 390-400.

- FEATHERSTONE, R. M. et SIMON, A. (Eds) (1959). *A pharmacologic approach to the study of the mind*. Ch. Thomas, Springfield.
- FERSTER, C. B. et SKINNER, B. D. (1957). *Schedules of reinforcement*. Appleton-Century Crofts, New-York.
- FONTAINE, O. (1965). Hydroxyzine et conditionnement temporel chez le Chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **153**, 130-138.
- FONTAINE, O., BEAUJOT, A., DIDELEZ, M. D. et LECLERCQ, D. (1966). Étude d'une nouvelle technique d'évitement sans signal avertisseur chez le Rat. *Psychologica Belgica*, **6**, 11-17.
- FONTAINE, O. et RICHELLE, M. (1967). Antagonisme des effets centraux et périphériques de la trémorine par deux parasymphaticolytiques : l'atropine et la scopolamine. *Psychopharmacologia*, **11**, 154-164.
- GARATTINI, S. et GHETTI, V. (Eds) (1957). *Psychotropic drugs*. Elsevier, Amsterdam.
- GELLER, I. et SEIFTER, J. (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, D-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, **1**, 482-492.
- GELLER, I., KULLACK, J. T. et SEIFTER, J. (1967). The effects of chlordiazepoxide and chlorpromazine on a punishment discrimination. *Psychopharmacologia*, **3**, 374-385.
- GOLDBERG, S. R. et SCHUSTER, C. R. (1967). Conditioned suppression by a stimulus associated with nalorphine in morphine-dependent monkeys. *J. exp. Anal. Behav.*, **10**, 235-242.
- GROSSMAN, S. P. (1961). Effects of chlorpromazine and perphenazine on bar-pressing behavior in an approach avoidance conflict. *J. comp. physiol. Psychol.*, **54**, 517-521.
- HANSON, L. C. F. (1965). The disruption of conditioned avoidance response following selective depletion of brain catecholamines. *Psychopharmacologia*, **8**, 100-110.
- HANSON, L. C. F. (1967 a). Evidence that the central action of (+)-amphetamine is mediated via catecholamines. *Psychopharmacologia*, **10**, 289-297.
- HANSON, L. C. F. (1967 b). Biochemical and behavioral effects of tyrosine hydroxylase inhibition. *Psychopharmacologia*, **11**, 8-17.
- HANSON, L. C. F. et HENNING, M. (1967). Effects of  $\alpha$ -methyl-DOPA on conditioned behaviour in the cat. *Psychopharmacologia*, **11**, 1-7.
- HANSON, L. C. F. et UTLEY, J. (1965). Biochemical and behavioral effects of L-DOPA methyl ester in cats treated with reserpine. *Psychopharmacologia*, **7**, 140-144.
- HEFFERLINE, R. F. et PERERA, T. B. (1963). Proprioceptive discrimination of a covert operant without its observation by the subject. *Science*, **139**, 834-835.
- HEIMSTRA, N. W. (1962 a). Social influence on the response to drugs. I. Amphetamine sulfate. *J. Psychol.*, **53**, 233-244.
- HEIMSTRA, N. W. (1962 b). Social influence on the response to drugs. II. Chlorpromazine and iproniazid. *Psychopharmacologia*, **3**, 72-78.
- HEIMSTRA, N. W. et McDONALD, A. L. (1962 a). Social influence on the response to drugs. III. Response to amphetamine sulfate as a function of age. *Psychopharmacologia*, **3**, 212-218.
- HEIMSTRA, N. W. et McDONALD, A. L. (1962 b). Social influence on the response to drugs. IV. Stimulus factors. *Psychol. Rev.*, **12**, 383-386.
- HEIMSTRA, N. W. et SALLÉE, S. J. (1965). Effects of early drug treatment on adult dominance behavior in rats. *Psychopharmacologia*, **8**, 235-240.
- HEISE, G. A. et BOFF, E. (1962). Continuous avoidance as a base-line for measuring behavioral effects of drugs. *Psychopharmacologia*, **3**, 264-282.
- HERRNSTEIN, R. J. (1958). Effects of scopolamine on a multiple schedule. *J. exp. Anal. Behav.*, **1**, 351-358.
- HOLZ, W. C. et AZRIN, N. H. Discriminative properties of punishment. *J. exp. Anal. Behav.*, **4**, 225-232.
- HOLZ, W. C. et AZRIN, N. H. (1962). Interactions between the discriminative and aversive properties of punishment. *J. exp. Anal. Behav.*, **5**, 229-234.
- HOROWITZ, Z. P., PIALA, J. J., HIGH, J. P., BURKE, J. C. et LEAF, R. C. (1966). Effects of drugs on the mouse-killing (muricide) test and its relationship to amygdaloid function. *Int. J. Neuropharmacol.*, **5**, 405-411.
- IRWIN, S. (1966). Considerations for the pre-clinical evaluation of new psychiatric drugs : a case study with phenothiazine-like tranquilizers, *Psychopharmacologia*, **9**, 259-287.

- JANSSEN, P. A. (1964). Screening tests and prediction from animals to man. In: STEINBERG, H., DEREULX, A. V. S. et KNIGHT, J. (Eds.). *Ciba Foundation Symposium on Animal behaviour and drug action*. Churchill, London, 264-268.
- JANSSEN, P. A. (1966). Methods in evaluating neuroleptic drugs. In: MANTEGAZZA, P. et PICCINI, F. (Eds.). *Methods in drugs evaluation*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 234-237.
- JANSSEN, P. A., NIEMEGERES, C. J. et VERBRUGGEN, F. J. (1962). 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*, **3**, 114-123.
- JANSSEN, P. A., NIEMEGERES, C. J. et SCHELLEKENS, K. H. L. (1965 a). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data ? Part I: « Neuroleptic activity spectra » for rats. *Arzneimittel-Forsch.*, **15**, 104-117.
- JANSSEN, P. A., NIEMEGERES, C. J. et SCHELLEKENS, K. H. L. (1965 b). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data ? Part. II: « Neuroleptic activity spectra » for dogs. *Arzneimittel-Forsch.*, **15**, 1196-1206.
- JANSSEN, P. A., NIEMEGERES, C. J. et SCHELLEKENS, K. H. L. (1966). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data ? Part III: The subcutaneous and oral activity in rats and dogs of 56 neuroleptic drugs in the jumping box test. *Arzneimittel-Forsch.*, **16**, 339-334.
- KARLI, P. (1956). The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behaviour*, **10**, 81-103.
- KARLI, P. (1959). Action des substances dites « tranquillisantes » sur l'agressivité interspécifique Rat-Souris. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **153**, 467.
- KARLI, P. (1961). Action du méthaminodiazepoxide (Librium) sur l'agressivité interspécifique Rat-Souris. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **155**, 625.
- KINNARD, W. J., ACETO, M. D. G. et BUCKLEY, J. P. (1962). The effects of certain psychotropic agents on the conditioned emotional response behavior pattern of the albino rat. *Psychopharmacologia*, **3**, 227-230.
- KORNETSKY, C. et BAIN, G. (1965). The effects of chlorpromazine and pentobarbital on sustained attention in the rat. *Psychopharmacologia*, **8**, 277-284.
- KRIECKHAUS, E. E. (1965). Decrements in avoidance behavior following mamillothalamic tractotomy in rats and subsequent recovery with D-amphetamine. *J. comp. physiol. Psychol.*, **60**, 31-35.
- KRIECKHAUS, E. E., MILLER, N. E. et ZIMMERMAN, P. (1965). Reduction of freezing behavior and improvement of shock avoidance by D-amphetamine. *J. comp. physiol. Psychol.*, **60**, 36-40.
- LAUENER, H. (1963). Conditioned suppression in rats and the effect of pharmacological agents thereon. *Psychopharmacologia*, **4**, 311-325.
- LEAF, R. C. et MULLER, S. A. (1966). Effects of scopolamine on operant avoidance acquisition and retention. *Psychopharmacologia*, **9**, 101-109.
- LEJEUNE, H., NOYELLE, L., BRABANT, L. et XHENSEVAL, B. (1966). Rôle de l'interaction sociale dans une réaction spécifique à un stimulus électrique chez des couples de rats. *Psychologica Belgica*, **6**, 19-23.
- MALIS, J. L. (1962). Effects of drugs on the regulation of an aversive stimulus in the monkey. *Fed. Proc.*, **21**, 327.
- MCDONALD, A. L. et HEIMSTRA, N. W. (1965). Social influences on the response to drugs. V. Modification of behavior of non-drugged rats by drugged. *Psychopharmacologia*, **8**, 174-180.
- MECHNER, F., SNAPPER, A. G. et RAY, R. (1961). Behavioral effects of methamphetamine and methylphenidate in rat and man. In: ROTHLIN, Ed. *Neuropsychopharmacology*, vol. 2, Elsevier, Amsterdam, 167-171.
- MIKHEL'SON, M. Ya. et LONGO, V. G. (Eds.) (1965). *Pharmacology of conditioning, learning and retention*. Pergamon Press, Londres et Czechoslovak Medical Press, Prague.
- MILLER, N. E. (1967). Experiments relevant to learning theory and psychopathology. *Proceedings of the XVIIIth international congress of Psychology, Moscow*.
- MILLER, N. E. et CARMONA, A. (1967). Modification of a visceral response, salivation, in thirsty dogs by instrumental training with water reward. *J. comp. physiol. Psychol.*, **63**, 1-6.

- MILLER, N. E. et DICARA, L. (1967). Instrumental learning of heart rate changes in curarized rats : shaping and specificity to discriminate stimulus. *J. comp. physiol. Psychol.*, **63**, 12-19.
- MILLER, N. E., MURPHY, J. U. et MIRSKY, I. A. (1957). Persistent effect of chlorpromazine on extinction of an avoidance response. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **78**, 526-530.
- MORSE, W. H. (1964). Effect of amobarbital and chlorpromazine on punished behavior in the pigeon. *Psychopharmacologia*, **6**, 286-294.
- MORSE, W. H. et HERRNSTEIN, R. J. (1956). Effects of drugs on characteristics of behavior maintained by complex schedules of intermittent positive reinforcement. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **65**, 303-317.
- NICHOLS, J. R. et DAVID, W. M. (1959). Drug addiction : II. Variations of addiction. *J. Amer. pharm. Ass.*, **48**, 259-262.
- NICHOLS, J. R., HEADLEE, C. P. et COPPOCK, H. W. (1956). Drug addiction : I. Addiction by escape training. *J. Amer. pharm. Ass.*, **45**, 788-791.
- OLDS, J. et MILNER, P. M. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. comp. physiol., Psychol.*, **47**, 419-427.
- OWEN, J. E. et RATHBURN, R. C. (1966). Sustained changes of avoidance behavior after chronic nortriptyline administration. *Psychopharmacologia*, **9**, 137-145.
- PIALA, J. J., HIGH, J. P., HASSERT, G. L. Jr, BURKE, J. C. et CRAVER, B. N. (1959). Pharmacological and acute toxicological comparisons of triflupromazine and chlorpromazine. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **127**, 55-65.
- PRADHAN, S. N., ROTH, T. et BEER, B. (1967). The effects of several anticholinergic agents on a multiple schedule of reinforcement in rats. In : BRILL, H. (Ed.). *Neuropsychopharmacology*, vol. 5. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1037-1041.
- RADOUCO-THOMAS, C., RADOUCO-THOMAS, S. et NOSAL, G. L. (1957). Sur les mécanismes adrénergiques et neuro-endocriniens des psychoses expérimentales et de la médication psychothérapeutique, In : GARATTINI, S. et GHETTI, V., *Psychotropic drugs*, Elsevier, Amsterdam, 158-159.
- RANDALL, L. O. (1961). Pharmacology of chlordiazepoxide (Librium). *Dis. nerv. Syst.*, suppl., vol. **22**, n° 7.
- RAY, O. S. (1964). Tranquillizer effects on conditioned suppression. *Psychopharmacologia*, **5**, 136-146.
- RAY, O. S. et BIVENS, L. W. (1966). Performance as a function of drug, dose and level of training. *Psychopharmacologia*, **10**, 103-109.
- RICHELLE, M. (1962). Action du chlordiazepoxide sur les régulations temporelles dans un comportement conditionné chez le Chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **140**, 434-449.
- RICHELLE, M. (1963). Psychologie expérimentale et psychopharmacologie. *Rev. Med. Liège*, **18**, 173-182.
- RICHELLE, M. (1965). A note on behavioral tolerance to meprobamate. *J. exp. Anal. Behav.*, **8**, 45-46.
- RICHELLE, M. (1966). *Le conditionnement opérant*. Delachaux et Niestlé, Neuchâtel-Paris.
- RICHELLE, M. (1967). Contribution à l'analyse des régulations temporelles du comportement, à l'aide des techniques de conditionnement opérant, In : MEDIONI, J. (Ed.). *La distribution temporelle des activités animales et humaines*, Masson et Cie, Paris, 155-165.
- RICHELLE, M., AUSSEMS, G., DALLEMAGNE, M. J. et CHAILLET, F. (1967). Recherches dans la série des benzofurannes. XXIV. Étude des effets comportementaux du (N-pipéridino-méthyl)-5 coumarylamide. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **167**, 308-334.
- RICHELLE, M., CHARPENTIER, C., CORNIL, F., BRONCKART, J. P. et LALIÈRE, C. (1967). L'amassement comme motivation dans le conditionnement du Hamster. Étude préliminaire. *Psychologica Belgica*, **7**, 67-74.
- RICHELLE, M. et DJAHANGUIRI, B. (1964). Effet d'un traitement prolongé au chlordiazepoxide sur un conditionnement temporel chez le Rat. *Psychopharmacologia*, **5**, 106-114.
- RICHELLE, M. et FONTAINE, O. (1968). Interaction drogue-comportement dans les effets du chlordiazepoxide (en préparation).
- RICHELLE, M., JOIRIS, D., OURTH, H. et PERIKEL, J. J. (1968). Action différentielle de l'amphétamine sur une conduite locomotrice spontanée et conditionnée chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, **59**, 481.

- RICHELLE, M., XHENSEVAL, B., FONTAINE, O. et THONE, L. (1962). Action of chlordiazepoxide on two types of temporal conditioning in rats. *Int. J. Neuropharmacol.*, **1**, 381-391.
- ROHLES, F. H. Jr., GRUNZKE, M. E. et REYNOLDS, H. H. (1963). Chimpanzee performance during the ballistic and orbital project Mercury flights. *J. comp. physiol. Psychol.*, **56**, 2-10.
- ROSENTHAL, R. (1966). *Experimental effects in behavioral research*. Appleton-Century Crofts, N.-Y.
- ROSS, G. S., HODOS, W. et BRADY, J. V. (1962). EEG correlates of temporally spaced responding and avoidance behavior. *J. exp. Anal. Behav.*, **5**, 467-472.
- ROTHLIN, E. (Ed.) (1961). *Neuropsychopharmacology*, vol. 2. Proceedings of the second meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Elsevier, Amsterdam, 1960.
- ROUGEUL, A., VERDEAUX, J. et GOGAN, P. (1964). Effets comportementaux et électrographiques d'un hallucinogène chez le Chat libre. *J. Physiol., Paris*, **56**, 435-436.
- ROUGEUL, A., VERDEAUX, J. et GOGAN, P. (1965). Limits of the dissociation between EEG and behaviour under atropine-like drugs in cats. *Int. J. Neuropharmacol.*, **4**, 265-272.
- RUTLEDGE, C. O. et KELLEHER, R. T. (1965). Interactions between the effects of methamphetamine and pentobarbital in operant behavior in the pigeon. *Psychopharmacologia*, **7**, 400-408.
- SACHS, E., WEINGARTEN, M. et WIKLEIN, N. Jr. (1966). Effects of chlordiazepoxide on the acquisition of avoidance learning and its transfer to the normal state and other drug conditions. *Psychopharmacologia*, **9**, 17-30.
- SCHECKEL, L. L. et BOFF, E. (1964). Behavioral effects of interacting imipramine and other drugs with D-amphetamine, cocaine and tetrabenazine. *Psychopharmacologia*, **5**, 198-208.
- SCHUSTER, C. R. et ZIMMERMAN, J. (1961). Timing behavior during prolonged treatment with DL-amphetamine. *J. exp. Anal. Behav.*, **4**, 327-330.
- SCHUSTER, C. R., DOCKENS, W. S. et WOODS, J. H. (1966). Behavioral variables affecting the development of amphetamine tolerance. *Psychopharmacologia*, **9**, 170-182.
- SIDMAN, M. (1953). Avoidance conditioning with brief shock and no exteroceptive warning signal. *Science*, **118**, 157-159.
- SIDMAN, M. (1956). Drug-behavior interaction. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **65**, 282-302.
- SIDMAN, M. (1959). Behavioral pharmacology. *Psychopharmacology*, **1**, 1-19.
- SILVERMAN, A. P. (1966). Barbiturates, lysergic acid diethylamide and the social behavior of laboratory rats. *Psychopharmacologia*, **10**, 155-171.
- SINGH, D. et MANOCHA, S. N. (1966). The interaction of drug effects with drive level and habit strength. *Psychopharmacologia*, **9**, 205-209.
- SKINNER, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. Appleton-Century Croft, N.-Y.
- SKINNER, B. F. (1959). Animal research in the pharmacotherapy of mental disease. In : COLE, J. O. et GERARD, R. W. *Psychopharmacology: Problems in evaluation*. National Academy of Science, Washington, 224-235.
- STONE, G. C. (1964). Effects of drugs on non-discriminated avoidance behavior. I. Individual difference in dose-response relationships. *Psychopharmacologia*, **6**, 245-255.
- STONE, G. C. (1965). Effects of drug on avoidance behavior. II. Individual differences in susceptibilities. *Psychopharmacologia*, **7**, 283-302.
- TEDESCHI, D. H., TEDESCHI, R. E., COOK, L., MATTIS, P. A. et FELLOWS, E. J. (1959). The neuropharmacology of trifluoperazine : a potent psychotherapeutic agent. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **122**, 129-143.
- TERRACE, H. S. (1963). Errorless discrimination learning in the pigeon : effects of chlorpromazine and imipramine. *Science*, **140**, 318-319.
- TERRACE, H. S. (1966). Stimulus control. In : HONIG, W. H. *Operant behavior. Areas of Research and application*. Appleton-Century Crofts, N.-Y., 271-344.
- THOMPSON, T. et SCHUSTER, C. R. (1964). Morphine self-administration, food-reinforced and avoidance behavior in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*, **5**, 87-94.
- TROWILL, J. A. (1967). Instrumental conditioning of the heart rate in the curarized rat. *J. comp. physiol. Psychol.*, **63**, 7-11.
- ULRICH, R. E. et AZRIN, N. H. (1962). Reflexive fighting in response to aversive stimulation. *J. exp. Anal. Behav.*, **5**, 511-520.
- VERHAVE, T. (1958). The effect of methamphetamine on operant level and avoidance behavior. *J. exp. Anal. Behav.*, **1**, 207-219.

- WALASZEK, E. J. et ABOOD, L. S. (1956). Effect of tranquillizing drugs on fighting response of siamese fighting fish. *Science*, **124**, 440-441.
- WEEKS, J. R. (1961). Self-maintained morphine addiction. A method for chronic programmed intravenous injection in unrestrained rats. *Fed. Proc.*, **20**, 397.
- WEEKS, J. R. (1962). Experimental morphine addiction : method for automatic intravenous injection in unrestrained rats. *Science*, **133**, 143-144.
- WEEKS, J. R. (1964). Experimental narcotic addiction. *Sci. Amer.*, **178**.
- WEISS, B. et LATIES, V. G. (1958). Fractional escape and avoidance on a titration schedule. *Science*, **128**, 1575-1576.
- WEISS, B. et LATIES, V. G. (1959). Titration behavior on various fractional escape programs. *J. exp. Anal. Behav.*, **2**, 227-248.
- WEISS, B. et LATIES, V. G. (1961). Changes in pain tolerance and other behavior produced by salicylates. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **131**, 120-129.
- WEISSMANN, A. (1963). Correlation between baseline non-discriminated avoidance behavior in rats and amphetamine induced stimulation. *Psychopharmacologia*, **4**, 294-297.
- WITT, P. N. (1956). Tierpsychologische Methoden, die zur Erforschung von Arzneimitteln verwendet werden sind. *Arzneimittel. Forsch.*, **6**, 359-364.
- XHENSEVAL, B. (1964 a). Action comparée du méprobamate et du diazépam sur le comportement conditionné chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, **56**, 465-466.
- XHENSEVAL, B. (1964 b). Action comparée d'un traitement prolongé au diazépam et au méprobamate chez le Rat. *J. Physiol., Paris*, **56**, 466-467.
- XHENSEVAL, B. et RICHELLE, M. (1965). Behavioral effects of a long-term treatment with meprobamate in cats. *Int. J. Neuropharmacol.*, **4**, 1-12.
- YLIEFF, M. (1967). *Étude expérimentale de l'auto-administration de morphine chez le Chien*. Thèse lic. psychol., Liège.
-