



## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

#### Screening comportemental de la clozapine et dérivés chez *Canis familiaris* dans un modèle psychopharmacologique d'inhibition, de régulation temporelle et de résistance au stress

Chleide, Eric M.G.

*Award date:*  
1986

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

1986



FACULTÉS UNIVERSITAIRES N.D. DE LA PAIX  
NAMUR  
FACULTÉ DES SCIENCES

---

SCREENING COMPORTEMENTAL DE LA CLOZA-  
PINE ET DERIVES CHEZ Canis familiaris  
DANS UN MODELE PSYCHOPHARMACOLOGIQUE  
D'INHIBITION, DE REGULATION TEMPORELLE  
ET DE RESISTANCE AU STRESS.

Mémoire présenté pour l'obtention du grade  
de Licencié en Sciences  
biologiques  
par

Eric CHLEIDE  
1986



Au terme de ce travail, je tiens à remercier Monsieur **Mercier** pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son Département de Psychologie. Ses conseils scientifiques judicieux aussi bien que ses fines critiques ont assuré le bon déroulement de ce travail. Qu'il veuille trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

L'ingénieur **J.P. Peters**, qui par ses compétences, m'a permis de réaliser le traitement informatique des données qui font l'objet d'une partie de ce travail.

**J. Bruhwylér**, qui par son incomparable disponibilité, m'a permis de mener à bien ma recherche. Son soutien permanent et ses lectures attentives m'ont été d'une aide précieuse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur **De Schrijver** pour les cours de pharmacologie et de neurophysiologie qu'il m'a enseignés, à Monsieur **Mengeot** pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de mes recherches, ainsi qu'à Monsieur **Micha** pour les cours d'éthologie et d'écologie, lesquels n'ont fait qu'amplifier ma passion pour les sciences de la vie.

Je tiens à remercier tous les membres du Département de Psychologie, auprès desquels j'ai toujours rencontré beaucoup de sympathie; je pense spécialement à **Jean, Guy, Patrick, Philippe** et **Vincent**.

J'exprime également ma reconnaissance à **Fabienne** et à **Mireille** pour leur participation active à la dactylographie de ce manuscrit.

Enfin, je remercie tous mes professeurs de Biologie pour tout ce qu'ils m'ont enseigné, et pour m'avoir permis de mener à bien mes recherches.

Nous remercions également la firme "**Sandoz**" (Bâle) pour nous avoir gracieusement fourni la clozapine, ainsi que **Delarge J.** et **Dresse A.** pour leur collaboration scientifique à ce travail.

A mes parents .

A ceux qui, par leur personnalité, leur  
amitié ou leur aide, ont contribué à ce  
travail.



## TABLE DES MATIERES.

<u>INTRODUCTION</u>	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS UN SCREENING COMPORTEMENTAL PRE-CLINIQUE.	
<u>CHAPITRE 1 : DESCRIPTION DU MODELE DE SCREENING.</u>	
1.L'inhibition comportementale.	8
1.1.L'inhibition est un phénomène vital.	
A.Rôle de la substance réticulée.	10
B.Localisation des mécanismes inhibiteurs centraux.	11
1.2.Origine phylogénétique et ontogénétique de l'inhibition.	13
1.3.L'inhibition est un phénomène actif.	15
2.La régulation temporelle.	17
2.1.Le DRL et la régulation temporelle imposée.	
2.2.Mécanisme de la régulation temporelle conditionnée.	19
3.Interaction de l'inhibition et de la régulation au sein du modèle.	21
3.1.Choix d'un modèle expérimental.	22
3.2.Adaptation du modèle de Kupalov à la régulation tempo- relle.	
4.Les comportements libres.	25
4.1.Les conduites adjacentes.	26
4.1.1.Activités de déplacement.	
4.1.2.Décharge de l'excitation.	27
4.2.Les conduites collatérales.	
4.2.1.Les conduites collatérales ne sont pas des substi- tuts pour les mécanismes de régulation temporelle.	29
4.2.2.Fonctions auxiliaires des conduites collatérales.	30
4.2.3.Les conduites collatérales servent de médiateur pour l'estimation du temps.	31
<u>CHAPITRE 2 : PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA CLOZAPINE.</u>	
1.La clozapine : neuroleptique atypique.	36
1.1.Les neuroleptiques classiques.	37
A.Effets pharmacologiques.	
B.Effets comportementaux.	38

1.2.Les neuroleptiques atypiques.	39
1.2.1.Effets pharmacologiques.	40
1.2.2.Effets comportementaux.	45
1.2.3.Effets secondaires.	46
1.2.4.Les produits dérivés de la clozapine.	
2.Utilisation du modèle pour tester la clozapine.	48
2.1.Interêt du modèle en tant qu'"outil pharmacologique".	
2.2.Modification au programme de base:étude du stress.	53
2.3.Interêt du modèle modifié pour tester la clozapine.	54
<u>CHAPITRE 3 : INTERET DU MODELE POUR LA CLINIQUE.</u>	
1.Effets cliniques de la clozapine.	57
2.Interêt clinique du modèle.	62
2.1.Screening des neuroleptiques.	
2.2.Valeur du modèle en tant que test pré-clinique.	64
DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES , RESULTATS ET COMMENTAIRES.	
<u>CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES.</u>	
OH 1.Sujets d'expériences.	71
OH 2.Matériel.	73
OH 3.Programme d'expériences.	76
3.1.Plan expérimental.	
3.2.Description d'une séance.	80
3.3.Déroulement temporel des expériences.	82
α 4.Recueil et traitement des données. OH	83
4.1.Description et définition des mesures.	
4.2.Recueil des données.	92
4.3.Traitement des résultats.	



CHAPITRE 5 : RESULTATS ET COMMENTAIRES.

X 1. <u>Etude du comportement en contrôle.</u>	94
1.1. <u>La performance.</u>	
1.2. <u>Les conduites adjacentes.</u>	
1.3. <u>Les conduites collatérales.</u>	
2. Etude de la clozapine en aigüe (1,4,7,10 mg/kg).	118
2.1. Analyse de la performance.	
2.2. Les conduites adjacentes.	
2.3. Effets secondaires.	
3. Etude de la clozapine en chronique (4 mg/kg - 4 heures).	136
3.1. Analyse de la performance.	
3.2. Les conduites adjacentes.	
3.3. Les effets secondaires.	
4. Etude du dérivé de clozapine JDL VI en aigüe.	148
4.1. Analyse de la performance.	
5. Etude du dérivé de clozapine JDL V en aigüe.	153
5.1. Analyse de la performance.	
5.2. Analyse des conduites adjacentes.	
5.3. Les effets secondaires.	
6. Etude de la clozapine dans le programme buzzer.	163
6.1. Analyse de la performance.	
6.2. Analyse des conduites adjacentes.	
6.3. Effets secondaires et conduites collatérales.	
CONCLUSIONS GENERALES.	180
BIBLIOGRAPHIE.	
ANNEXES.	

INTRODUCTION



L'avènement des psychotropes a entraîné un changement très net dans le traitement des dépressions, des insomnies, des obsessions, des anxiétés ainsi que des grandes maladies psychotiques telles que la schizophrénie. Parmi ces médicaments, les neuroleptiques sont des substances dont l'utilisation est largement répandue en clinique pour atténuer ou supprimer les symptômes psychotiques comme l'hallucination et l'agitation maniaque.

L'utilisation des neuroleptiques est souvent limitée par les effets secondaires qu'ils provoquent, notamment les perturbations du système extra-pyramidal. L'absence de tels effets pour la clozapine justifie en grande partie l'intérêt que les cliniciens lui ont porté.

Les effets comportementaux des psychotropes sont indéniables, mais les analyses pré-cliniques propres à évaluer ces effets ne sont pas toujours mises en oeuvre.

Les techniques de conditionnement, utilisées en psychopharmacologie, nous semblent répondre le mieux aux exigences de l'analyse comportementale. Par le contrôle strict des variables environnementales, ces techniques offrent à l'expérimentateur une vaste gamme de comportements susceptibles de révéler les effets du médicament étudié. A ce propos, nous avons voulu utiliser un programme de conditionnement complexe afin d'obtenir un screening comportemental intégré.

Notre programme initial de conditionnement repose sur le paradigme du comportement libre chez le chien et consiste en un apprentissage d'une discrimination spatio-temporelle du comportement. Une restriction motrice est exigée en un endroit précis pendant un temps déterminé pour l'obtention du renforcement. Pour l'étude plus particulière de l'inhibition et de la régulation temporelle, nous avons profondément modifié les modèles de base tout en amplifiant l'importance accordée aux comportements libres du chien en expérience. Dans notre programme, le chien est conditionné à se positionner en un lieu précis pendant un temps déterminé à la suite duquel un stimulus sonore lui est proposé au terme du délai fixe. Toute visite à un distributeur, suite à la présentation de ce stimulus, entraîne l'obtention du renforcement. Lors de certains essais, un stimulus sonore supplémentaire est présenté aléatoirement durant le délai. La réponse à ce stimulus de même nature n'est jamais renforcée.

La double présentation possible de stimuli sonores, uniquement différenciables par leur positionnement temporel, impose à l'animal une régulation temporelle de son comportement. De plus, ce schéma expérimental permet de différencier deux types de conduites : les conduites adjacentes, ayant lieu durant la phase d'excitation, et les conduites collatérales, ayant lieu pendant la phase d'inhibition.



La première partie de notre programme expérimental est constituée par une étude approfondie des comportements libres pendant les séances. Nous nous proposons d'étudier l'importance des conduites adjacentes dans la dynamique de l'équilibre excitation-inhibition. Il s'agit également de préciser la participation possible des conduites collatérales dans les processus de régulation temporelle. La méthode utilisée est une analyse séquentielle précise des comportements observés pendant le délai d'inhibition. Cette analyse doit non seulement pouvoir apporter des éléments de réponses quant aux fonctions remplies par ces conduites, mais elle doit également permettre la mise en évidence du caractère actif de l'inhibition, spécialement au moment du stimulus aléatoire.

La deuxième partie de nos expériences consiste en une série d'études sur la clozapine et sur deux de ses tout nouveaux dérivés (JDL V et JDL VI). Notre programme de conditionnement constitue, pour ces expériences, la trame d'analyse des produits, en chronique et/ou en aiguë. Notre travail s'est essentiellement attaché à mesurer les effets de ces produits sur la performance des chiens. Outre ces mesures, notre modèle permet l'évaluation des effets des substances sur plusieurs paramètres neurovégétatifs et extra-pyramidaux. La liberté laissée aux sujets en expérience favorise l'émergence des variabilités individuelles, lesquelles devraient encore être amplifiées par l'utilisation du neuroleptique. L'étude de ces variabilités individuelles se justifie pleinement dans une recherche psychopharmacologique dont le but ultime est la clinique humaine.

Dans la troisième partie de notre travail, nous avons modifié notre programme de conditionnement. Au programme de base nous avons ajouté un son aigu, à fonction stressante, présenté simultanément aux stimuli inhibiteur et excitateur de départ. Le but recherché est d'obtenir une dégradation de performance via le stress afin d'étudier l'effet de la clozapine sur la dégradation et la résistance à cette nouvelle situation.

Nos expériences nous ont permis de tester différentes hypothèses psychopharmacologiques. Il s'agissait de vérifier :

- que le stimulus aléatoire privilégie l'expression d'une inhibition active.
- que les conduites adjacentes ont un rôle de décharge de l'excitation accumulée pendant le délai de l'inhibition.
- que les conduites collatérales servent de médiateur pour l'estimation du temps.
- que la clozapine, compte tenu de ses propriétés tranquillisantes et anxiolytiques, doit permettre une meilleure résistance au stress.
- que l'approche "intégrée" de notre programme de conditionnement lui confère une valeur en tant que test de screening.
- que les réactions comportementales aux produits utilisés (clozapine et dérivés) sont tributaires des variabilités individuelles.



Dans ce travail, nous présentons en première partie une description du modèle de screening. Il s'agit tout d'abord de définir les fondements de l'inhibition et de la régulation temporelle. Après avoir précisé l'interaction de ces deux phénomènes au niveau du modèle, nous présentons les principales hypothèses relatives aux rôles joués par les comportements libres (conduites adjacentes et collatérales). Le chapitre 2 est consacré à une description neuro-pharmacologique de la clozapine. Cette première partie se termine par une étude du modèle en tant que test pré-clinique.

La deuxième partie de ce travail comporte un chapitre consacré à la description du matériel et des méthodes utilisées. Ensuite le dernier chapitre étudie et commente en détail les résultats.

**PREMIERE PARTIE** #

ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS UN SCREENING  
COMPORTEMENTAL PRE-CLINIQUE



**CHAPITRE 1 :**

**Description du modèle**  
**de**  
**screening.**

## 1. L'INHIBITION COMPORTEMENTALE

Chaque neurone est excitable quelques centaines de fois par seconde. Or, il y a environ vingt milliards de neurones dans le cortex, et des milliers de synapses par neurone. Les possibilités de transmettre les excitations sont donc énormes. "Pourquoi dès lors le "baril de poudre" synaptique de notre cerveau n'explose-t-il pas ? Parce qu'il existe un processus antagoniste de l'excitation : l'inhibition". (Giurgea, 1985)

### 1.1. L'inhibition est un phénomène vital

Au sein du neurone, l'inhibition se manifeste par des périodes réfractaires qui suivent une stimulation. Juste après une première réponse, une nouvelle stimulation n'a aucun effet : c'est la période réfractaire absolue. Puis vient une période réfractaire relative où la réponse ne se manifeste que pour une intensité beaucoup plus élevée que la rhéobase. Cette intensité liminaire rejoint ensuite progressivement la valeur rhéobasique.

Entre les neurones, au niveau synaptique, il existe également des processus d'inhibition. Certains neuromédiateurs des synapses chimiques provoquent un potentiel post-synaptique excitateur (dépolariation, augmentation de la perméabilité du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$ ), tandis que d'autres produisent un potentiel post-synaptique inhibiteur (surpolarisation, augmentation de la perméabilité du  $\text{Cl}^-$ ). Dans ce cas, l'influx est bloqué à cet endroit. (Elens et Piront, notes de cours, 1983).



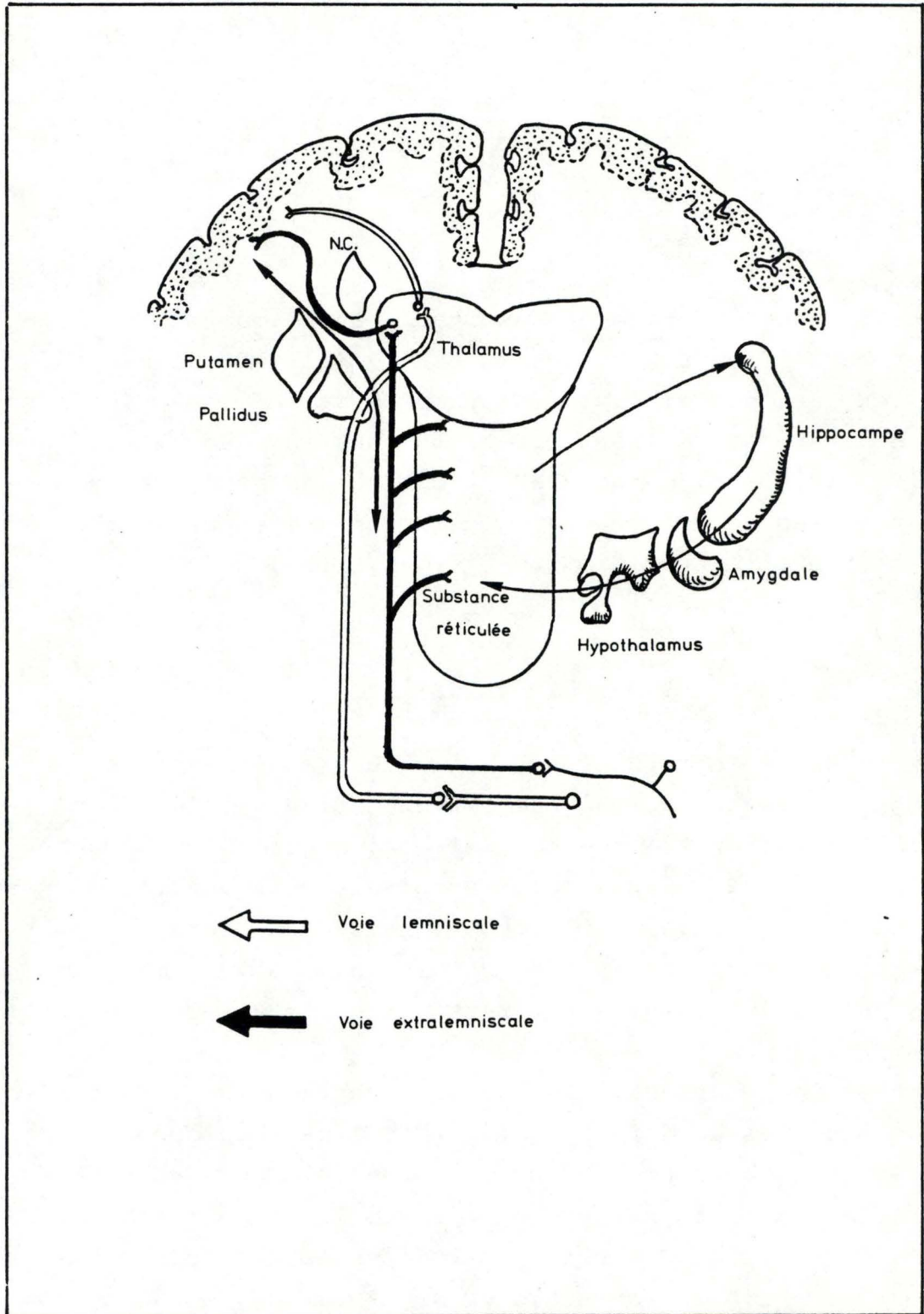


Fig. 1 : Représentation schématique modifiée d'une voie sensorielle lemniscale et extralemniscale. (Laborit.H., 1981, PP.22).

Il existe également une inhibition présynaptique : "L'inhibition peut résulter de l'action d'une terminaison inhibitrice sur la terminaison présynaptique d'une fibre excitatrice. Cette action diminue la quantité de médiateur libérée par la terminaison excitatrice". (Eccles, 1964)

Cependant le niveau cellulaire ne constitue que l'unité des processus inhibiteurs complexes qui apparaissent intégrés et organisés au niveau du S.N.C.

Au niveau du SNC, la substance réticulée joue un rôle important dans les processus d'inhibition.

Parmi les différents états de la cellule nerveuse, l'excitation et l'inhibition, sont à l'origine d'un important flux d'informations que le cerveau doit intégrer. On connaît au niveau central deux types d'intégrations :

#### 1- Intégration de l'influx afférent.

Depuis les récepteurs, l'information sensorielle atteint le cortex par deux voies distinctes, la voie lemniscale et la voie extralemniscale.

La voie lemniscale, assez directe, comporte deux relais, un dans la médullaire, un autre dans le thalamus. Elle constitue le système de discrimination fine. (cfr. figure 1)

La voie extralemniscale est moins directe. (cfr. figure 1)

Elle comporte un relais important dans la substance réticulée et dans le thalamus. Cette voie constitue le système d'alerte du SNC.

#### 2- Intégration de l'influx efférent.

On distingue deux voies motrices différentes. La voie pyramidale est la plus directe. Elle est formée de grandes cellules qui relient le cortex moteur à la moelle épinière. Leurs cylindraxes sont en connection synaptique avec les motoneurones qui commandent les muscles striés squelettiques. Cette voie a pour fonction spécifique de synchroniser et de coordonner les mouvements volontaires. (cfr. fig. 2)



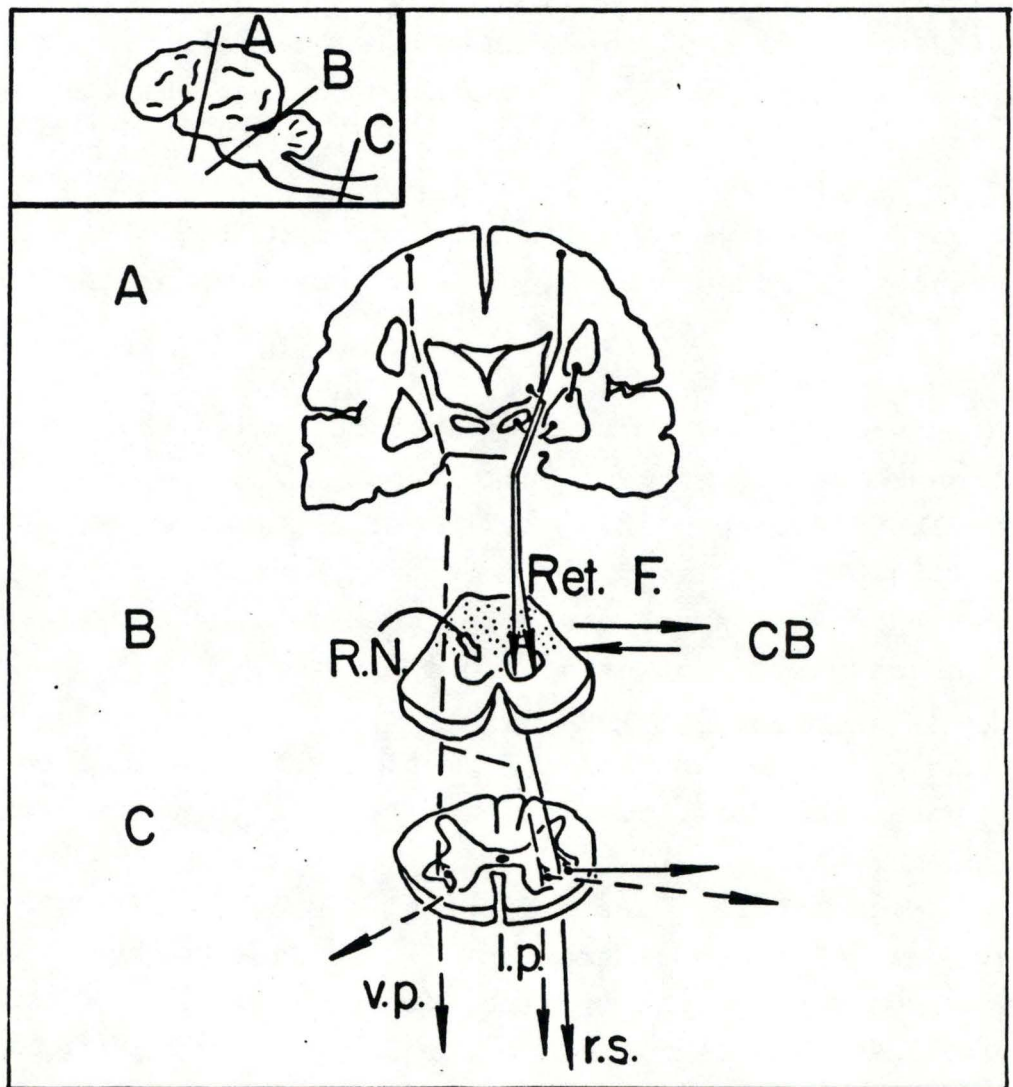


Fig. 2 Shématisation symétrique du système pyramidal (gauche) et du système extrapyramidal (droite)  
 V.P. et I.P.=faisceaux pyramidaux ventraux et latéraux  
 Ret.F.=formation réticulaire  
 R.N.=noyau rouge  
 CB.=cervelet  
 r.s.=faisceau réticulospinal

KLEMM.W.R. (1977), pp.544

La voie extrapyramidale (cfr. fig. 2) est moins directe : elle est en effet interrompue au moins une fois entre le cortex et la moelle épinière, au niveau du tronc cérébral. Elle active ou inhibe les mouvements volontaires, régule le tonus musculaire et les mouvements involontaires. Ces deux voies motrices envoient des collatérales vers la substance réticulée.

#### A. Rôle de la substance réticulée

La substance réticulée, carrefour des collatérales sensorielles et motrices, est en relation réciproque avec l'hypothalamus, les ganglions basaux, le cortex, le thalamus et surtout le système limbique (ou rhinencéphale) comprenant entre autres, l'hippocampe et l'amygdale. Comme telle, elle remplit deux fonctions essentielles.

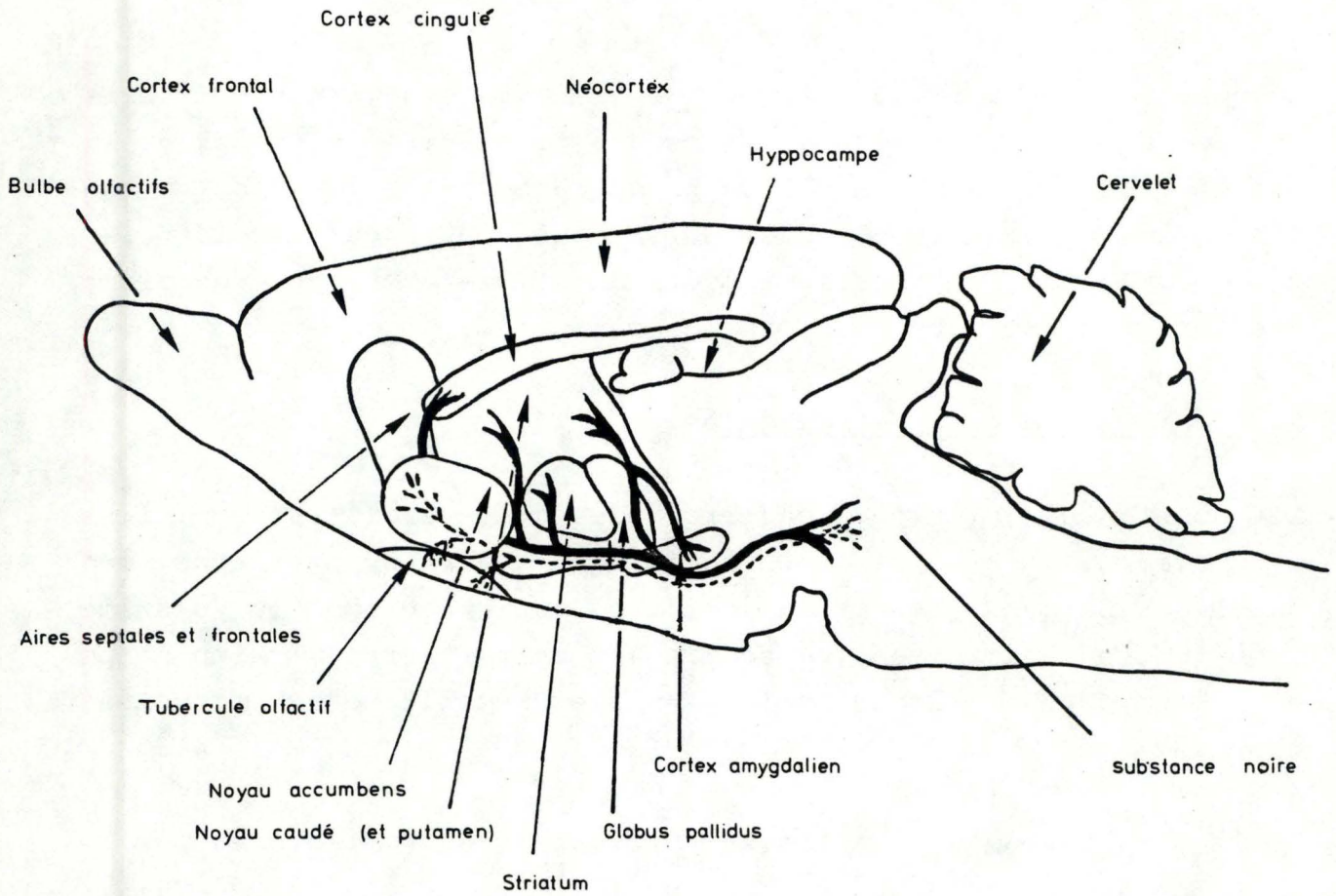
- 1) elle influence l'activité corticale, en particulier par le noyau réticulaire du thalamus : c'est la réaction d'éveil.
- 2) elle active ou inhibe les manifestations motrices (ex : coordination des muscles respiratoires).

Warburton (1972, 75, 77) va mettre en exergue le rôle de la formation réticulaire dans les processus d'inhibition conditionnée. Il y distingue 3 systèmes.

- 1) le système cholinergique ascendant qui facilite l'inhibition, en particulier au niveau de la sélection des stimuli adéquats. Il module l'inhibition comportementale par un contrôle des effets corticaux du stimulus inhibiteur. Un blocage de ce système désinhibe toutes les réponses.

- 2) le système dopaminergique qui sert de médiateur pour l'activation comportementale. Il passe ventralement au travers de l'hypothalamus. Ce système serait modulé par des stimuli renforçateurs via le système norépinéphrique. (cfr. figure 3)





- Faisceau mésocortical vers le septum, le cortex frontal et cingulé.  
 Faisceau nigrostriatal vers le striatum.
- Faisceau mésolimbique vers le noyau accumbens, le tubercule olfactif et l'amygdale.

Fig.3 :Principales voies dopaminergiques dans le cerveau du rat.

3) le système sérotoninergique qui est le médiateur de l'inhibition comportementale. L'hippocampe activerait le circuit sérotoninergique, lequel projette vers la région septale (par exemple en cas d'habituation).

Au niveau comportemental, l'inhibition est également un phénomène essentiel qui permet la précision du mouvement. "L'activité motrice de l'enfant, par exemple, dépend de certaines conditions quant à la qualité de son équipement moteur et d'un fonctionnement intersensoriel visuel, tactile, auditif et proprioceptif". Des processus excitateurs et inhibiteurs assurent la précision de l'acte moteur par une exacte répartition des actions musculaires dans le temps et dans l'espace". (Netchine et Grynberg cités dans Introduction à la psychologie de l'enfant, vol. 1, chap. 3, 1981)

#### B. Localisation des mécanismes inhibiteurs centraux

Il semble actuellement que ce soit le système limbique qui réponde le mieux aux tentatives de localisation des mécanismes inhibiteurs.

Ainsi, pour Douglas (1972), l'hippocampe est l'organe de l'expression de l'inhibition interne; et des expériences de lésions septales et hippocampiques (Ellen, Aitken, William, 1971) montrent une augmentation de l'activité en DRL et une moins bonne régulation temporelle causée essentiellement par une désinhibition du comportement. (Un DRL est un programme de conditionnement qui force le sujet à ne pas répondre pendant un délai fixé par l'expérimentateur. Il rend l'inhibition motrice obligatoire pour l'obtention du renforcement).

De nombreux modèles rendent compte de ces mécanismes. L'un de ceux-ci nous intéresse particulièrement car il restitue l'équilibre dynamique entre les processus excitateurs et inhibiteurs au sein du SNC : c'est le modèle de Sokolov. Ce modèle, présenté par



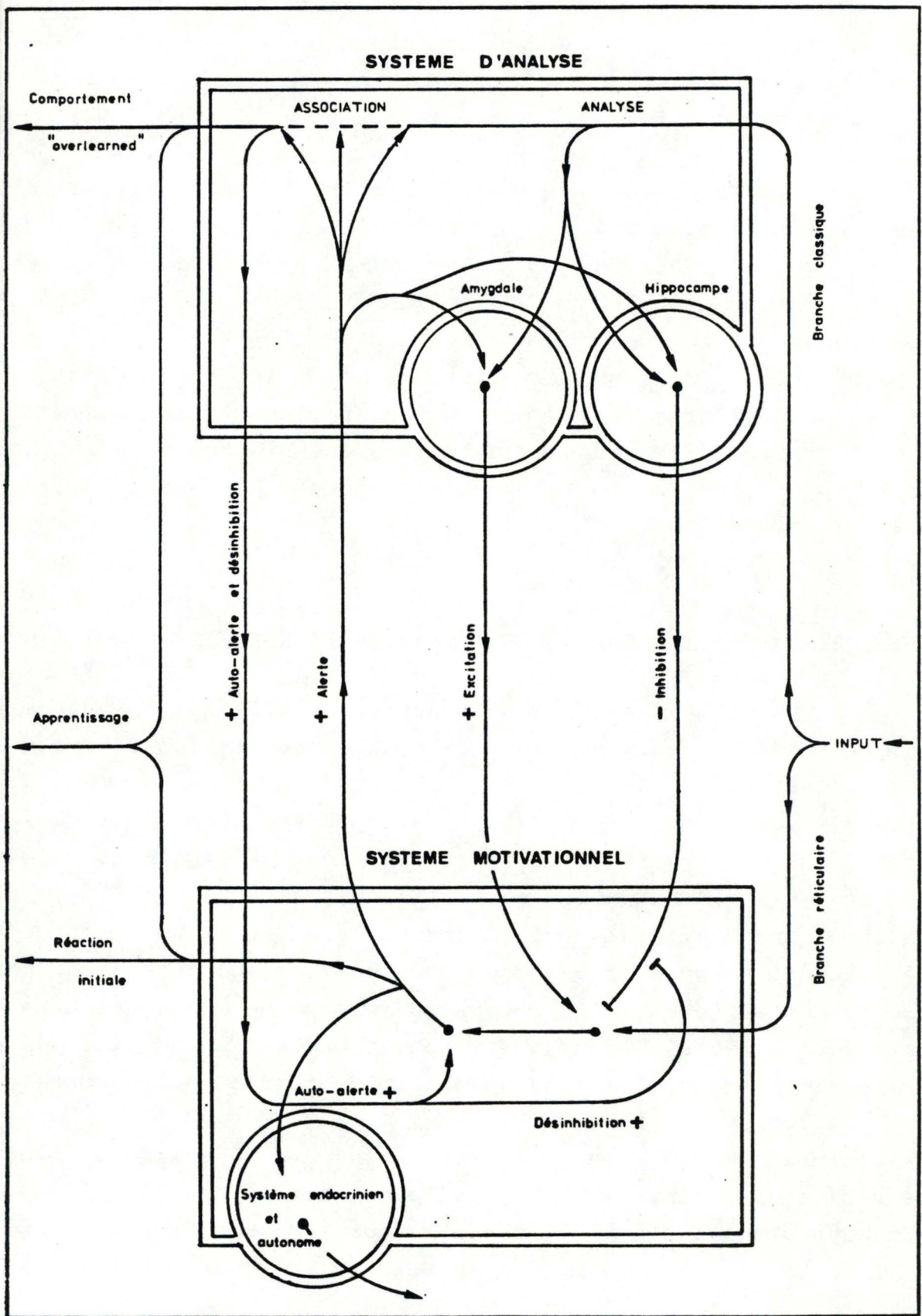


Fig. 4 Modèle de SOKOLOV (Boakes et Halliday, 1972, pp.545 ).

Lynn en 1966 (Boakes et Halliday, 1972, pp. 545) est divisé en deux composantes majeures : le système d'analyse et le système motivationnel. (cfr. figure 4)

Le système d'analyse comprend le néocortex et les noyaux non réticulaires du thalamus. Une des subdivisions du système d'analyse est localisée dans l'amygdale, une autre dans l'hippocampe. Ce système reçoit 2 types d'informations :

- la première est celle qui arrive par la voie sensorielle "classique".
- la seconde est fournie par les collatérales à partir du système classique ascendant, lequel fait synapse dans le système motivationnel, pour ensuite être projeté sur le système d'analyse.

Le système d'analyse (portion non limbique) doit traiter les informations sensorielles en détails et former des liens associatifs. Il peut s'activer lui-même en stimulant le système motivationnel, qui à son tour excite le néocortex. Cette excitation est vitale car il y a beaucoup de stimuli d'alerte qui ne peuvent être "décodés" que par les portions les plus évoluées du cerveau. Le système motivationnel comprend le tronc cérébral (réticulée), l'hypothalamus et la réticulaire du thalamus. Le système motivationnel réagit aux "inputs" en alertant (ou non) le système d'analyse.

Le système limbique :

- l'amygdale : à tout moment, elle peut recevoir la double information qu'un stimulus est perçu (système classique), et que ce stimulus produit une réaction émotionnelle à partir du système motivationnel (ou, en d'autres mots, que ce stimulus a été associé avec un renforcement). Elle agit alors sur le système motivationnel de sorte que la réception future de ce stimulus provoque une plus grande alerte du système d'analyse.

Son action est excitatrice.



- l'hippocampe : lorsque le signal n'a pas donné lieu à un renforcement positif, l'hippocampe agit pour bloquer l'activation du système motivationnel en réponse à ce signal.

Son action est inhibitrice

Selon ce schéma, la réaction à un nouveau stimulus est d'abord déterminée par le système motivationnel. Quand cette réponse est renforcée, une phase d'apprentissage dynamique entre en action. Elle consiste en une modulation du système motivationnel par l'amygdale (excitation) et l'hippocampe (inhibition).

Il en résulte que certains stimuli reçoivent une attention prioritaire, s'associent à d'autres, et éventuellement peuvent déclencher un comportement. Par la suite, la simple perception de ces stimuli suffit à déclencher le comportement. Dans la dernière phase, la contribution du système motivationnel devient minimale.

L'inhibition est donc un processus fondamental de tout comportement. Elle intervient dans la régulation des influx nerveux au niveau neuronal et elle permet au cerveau d'assurer ses fonctions d'intégration. Elle intervient comme élément essentiel du comportement et de l'apprentissage. Sans l'inhibition, l'homme serait en état d'épilepsie permanente : c'est un processus vital.

## 1.2. Origine phylogénétique et ontogénétique de l'inhibition

Sur le plan phylogénétique, l'excitation apparaît comme un processus élémentaire, alors que le processus qui marque le développement et l'évolution est l'inhibition. "L'inhibition comportementale est un processus actif, distinct de l'excitation. Quelles que soient ses bases physiologiques, l'inhibition doit invoquer des processus d'un type plus élaboré que l'excitation". (Richelle et Lejeune, 1980).

- l'hippocampe : lorsque le signal n'a pas donné lieu à un renforcement positif, l'hippocampe agit pour bloquer l'activation du système motivationnel en réponse à ce signal.

Son action est *inhibitrice*

Cette page ne doit pas être lue en double.

Selon ce schéma, la réaction à un nouveau stimulus est d'abord déterminée par le système motivationnel. Quand cette réponse est renforcée, une phase d'apprentissage dynamique entre en action. Elle consiste en une modulation du système motivationnel par l'amygdale (excitation) et l'hippocampe (inhibition).

Il en résulte que certains stimuli reçoivent une attention prioritaire, s'associent à d'autres, et éventuellement peuvent déclencher un comportement. Par la suite, la simple perception de ces stimuli suffit à déclencher le comportement. Dans la dernière phase, la contribution du système motivationnel devient minimale.

L'inhibition est donc un processus fondamental de tout comportement. Elle intervient dans la régulation des influx nerveux au niveau neuronal et elle permet au cerveau d'assurer ses fonctions d'intégration. Elle intervient comme élément essentiel du comportement et de l'apprentissage. Sans l'inhibition, l'homme serait en état d'épilepsie permanente : c'est un processus vital.

## 1.2. Origine phylogénétique et ontogénétique de l'inhibition

Sur le plan phylogénétique, l'excitation apparaît comme un processus élémentaire, alors que le processus qui marque le développement et l'évolution est l'inhibition. "L'inhibition comportementale est un processus actif, distinct de l'excitation. Quelles que soient ses bases physiologiques, l'inhibition doit invoquer des processus d'un type plus élaboré que l'excitation". (Richelle et Lejeune, 1980).



"L'hydre, par exemple, est un organisme qui réagit à tout stimulus efficient par l'ensemble de son organisme, alors qu'un animal plus évolué montre des réactions bien localisées". (Giurgea, 1985)

L'inhibition est aussi un phénomène ontogénétique. Chez le bébé humain, l'inhibition est d'abord modérée; puis elle se développe au fur et à mesure que l'organisme devient adulte. Ceci se marque par exemple dans le contrôle progressif des sphincters lors de la miction. "L'élimination volontaire relève évidemment de la maturation du système nerveux en général. Elle n'est pas innée mais progressivement acquise. L'élimination et la contention volontaire débordent largement les questions motrices, musculaires, sensibles et autres aspects d'ordre physiologique. Des questions d'ordre proprement psychologique influencent l'acquisition de la maîtrise volontaire de la miction". (Netchine et Grynberg, 1981)

Ces processus d'inhibition ne cesseront d'évoluer et de se complexifier avec l'âge. "La maturité du système nerveux, tant au point de vue des processus excitateurs qu'inhibiteurs, marque la différence entre l'état adulte et l'état juvénile, tandis que dans la sénilité, c'est le processus d'inhibition qui s'affaiblit le premier". (Giurgea, 1985)

### 1.3. L'inhibition est un phénomène actif

"Par inhibition, nous comprenons l'arrêt des fonctions d'une structure ou d'un organe, par l'intervention sur lui d'une autre structure, alors que la possibilité d'exécuter ces fonctions existe encore et peut se manifester dès que la force restrictive disparaît". (Brunton, 1883, cité dans Giurgea, 1985). L'inhibition se distingue ainsi de la paralysie, où la fonction est abolie et non empêchée.

Pour Sherrington (1929, cité dans Giurgea 1985), l'inhibition n'est pas un état neutre du neurone. "Tout comme l'excitation, elle est un aspect de l'activité nerveuse, donc un processus actif, et non pas passif qui pourrait résulter du simple arrêt de l'excitation.

Si l'inhibition est une donnée essentielle de tout comportement (voir chap. 1. parag.1.1.), son caractère actif peut également être mise en évidence à ce niveau. Par exemple, pour que le comportement agressif se manifeste, l'animal doit être, en général, dans son territoire familier sinon il fuit au lieu d'attaquer. "Chaque dompteur se sert de cette notion : il entre le premier dans la cage et ensuite seulement laisse les lions venir à lui. De cette manière, il est le propriétaire du territoire et les lions dès leur entrée sont inhibés dans leur agressivité". (Eibl-Eibesfeldt, 1977).

Par l'élaboration de programmes de conditionnement de plus en plus complexes, les psychologues mettent en exergue le caractère actif de l'inhibition. Parmi ceux-ci, les DRL exigent de la part de l'animal un espacement temporel des réponses opérantes susceptibles de conditionner une inhibition comportementale. Ces programmes à composantes temporelles sont étudiés dans le paragraphe suivant.



## 2. LA REGULATION TEMPORELLE

"Le monde propre d'un organisme est celui auquel il accède par les informations de son équipement sensoriel. Ce monde est constitué par l'ensemble organisé de ce qui lui apparaît à un moment de son temps et de son espace. Cette temporalité est comprise, dans le présent contexte, comme une condition d'existence propre à l'espèce". (Thinès, 1966).

Il convient de distinguer l'estimation temporelle, de la régulation temporelle : lors d'une estimation temporelle, le sujet discrimine la durée d'un évènement externe et développe ses actions en fonction de son estimation. Par contre, lorsque le sujet estime une durée sans apport ni repère temporel externe de cette durée, on parle de régulation temporelle.

Pour étudier la régulation temporelle, il convient de distinguer les situations où elle est "spontanée" (ex : programme FI : cfr. annexe 1) des situations où elle est "imposée", en ce sens qu'elle est la condition du renforcement (ex : DRL).

### 2.1. Le DRL et la régulation temporelle imposée

Dans un programme DRL ("Differential Reinforcements of Low Rates" ou "Renforcements des débits lents de réponses") (cfr. figure 5), une réponse est renforcée si et seulement si elle suit

la réponse précédente d'un intervalle de temps spécifique, toute réponse renforcée ou non initiant un nouveau délai. (Skinner, 1938 cité dans Richelle et Lejeune 1980). Nous précisons au paragraphe 3.2 la position de notre programme de conditionnement par rapport au DRL.

#### PROGRAMME DE DEBIT DE REPONSES LENT DE 10 SECONDES

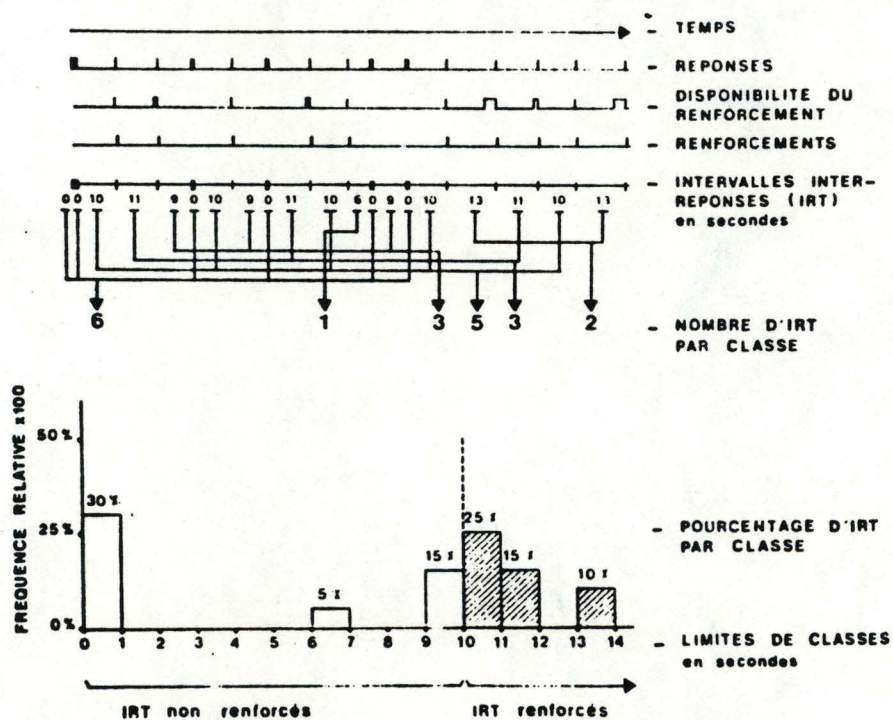


Figure 5 — Enregistrement représentatif du programme de débit de réponse lent (DRL) regroupement des intervalles interréponses (IRT) en fonction de leur durée et conversion de ces nombres d'IRT en fréquences relatives par classe de durée d'IRT. Cette conversion permet d'apprécier la qualité de la régulation temporelle acquise dans le programme DRL.

(Fraise.P., 1979)

"Le DRL est le programme le plus exigeant et sans doute le plus "pur" du point de vue durée puisqu'il fait de celle-ci la condition d'obtention du renforcement". (Macar Fr., 1980)

La complexité des programmes DRL peut être envisagée à 3 niveaux:



1) ce programme force le sujet à ne pas répondre pendant un certain temps, il rend l'inhibition motrice obligatoire. (Macar Fr., 1980). Cette charge inhibitrice n'est compensée que par des bouffées de réponses comportementales non-significatives et non-renforcées dans de brefs intervalles ou par des conduites collatérales. Cette compensation médiatrice sera explicitée au paragraphe 4.2.

2) le faible taux de renforcement obtenu par l'animal en DRL peut, sous un certain seuil, réduire brutalement l'efficacité du renforcement. (Richelle et Lejeune, 1980).

3) Dans ce type de programme, l'obtention lente des renforcements impose à l'animal une régulation temporelle. En effet, contrairement au programme FI (cfr. annexe 1), le DRL ne fournit au sujet en expérience aucune information sur l'écoulement du temps. Dès lors, pour lui, la "polémique répondre ou attendre" existe pendant tout le délai d'inhibition, et toute réponse émise avant la fin du délai annule le temps écoulé et réinitie le délai. (Richelle et Lejeune, 1980). (cfr. fig. 5)

Il est intéressant de se demander ce que le sujet fait pendant qu'il estime le temps qui passe. "Chez l'homme, pour des durées de l'ordre des secondes ou plus, il y a généralement intervention de processus de comptage, de reproduction rythmée de mouvement, de paroles ou de musiques (ritournelles) explicites ou intériorisées". (Fraisse, Halberg, 1979; Wearden et Gewirtz, 1986). Chez les animaux, il existe plusieurs mécanismes pour rendre compte de l'existence de la régulation temporelle.

## 2.2. Mécanismes de la régulation temporelle conditionnée

Comme l'inhibition, la régulation temporelle implique l'intervention de nombreux processus nerveux, mais nous ne parlerons pas de ses corrélats neurophysiologiques. Trois hypothèses principales sont proposées pour expliquer la régulation temporelle du comportement.

### 1. Une base de temps viscérale :

Les périodicités cardio-vasculaires et respiratoires ont été prises comme cibles privilégiées dans ce type d'investigation. (Doehring D.G., 1964; Johnson H.J., 1969). "On a suggéré qu'un accident répétitif, caractéristique de l'un ou l'autre cycle pouvait être décodé par le SNC de façon à faire office de base de temps; l'ensemble de l'activité sensori-motrice se distribuerait temporellement en référence à cet indice". (Macar Fr., 1980).

### 2. Les indices proprioceptifs :

Par proprioception, Sherrington comprend "... tout ce qui a rapport au sens de la position du corps dans l'espace et la position relative des parties du corps, des mouvements de forces, d'extension, de tension musculaire et de la pression physique". (Sherrington, 1906, cité dans Richelle M., 1973). Les propriocepteurs renseigneraient l'organisme sur l'état de tension musculaire corrélatif de l'expérience temporelle, ou, si l'on veut, des situations d'attente dont cette expérience est issue.

### 3. L'hypothèse de la chaîne comportementale ("chaining hypothesis") :

Selon cette hypothèse, la régulation temporelle est dûe à la discrimination du sujet sur son propre comportement. Les intervalles sont perçus par l'intermédiaire d'une chaîne d'actes diversifiés ou par une répétition stéréotypée d'un acte élémentaire. Ces comportements sont généralement regroupés sous le nom de conduites collatérales. La participation de telles conduites à l'évaluation de la durée n'est qu'une partie des fonctions qui leurs sont attribuées et que nous analyserons dans l'examen des comportements libres (cfr. paragraphe 4). Cependant, pour comprendre l'intérêt de l'étude de ces comportements libres, il est intéressant d'expliquer la relation existant entre l'inhibition et la régulation temporelle, c'est le sujet du paragraphe 3.



### 3. INTERACTION DE L'INHIBITION ET DE LA REGULATION AU SEIN DU MODELE

"Chez l'animal, dans des situations de conditionnement d'apparences fort simples, le temps psychologique ne se ramène pas à une mesure de la durée, il est régulation inhibitrice de l'action". (Fraisie P., 1979).

Le paragraphe précédent nous explique comment la régulation temporelle pourrait être produite par un conditionnement. Cet apprentissage suppose l'existence d'une propriété essentielle chez l'animal : il doit être capable d'attendre. "L'ajustement temporel ou l'estimation d'une durée pour un organisme animal n'est pas simplement poser des repères dans le flux du temps, cela signifie des actions d'"inhibition" (=retaining) et d'attente". (Richelle et Lejeune, 1980).

L'inhibition motrice est étroitement liée aux processus de régulation temporelle : l'attente doit précéder l'émission de la réponse, et l'unité à renforcer est l'INTEGRATION de ces deux éléments.

L'attente, telle que nous l'envisageons ici, ne comporte aucune connotation de passivité. Au contraire, la difficulté que peut éprouver un animal au niveau de sa restriction motrice, se traduit dans les faits par une activité très intense. Cette activité a des dimensions internes, non directement observables mais détectables par d'autres techniques (ex : ECG; EEG) et des dimensions externes observables dans le comportement. (cfr. conduites collatérales : paragraphe 1.2.1). Ce sont ces données comportementales qui retiendront notre attention.

L'attente permet l'émergence d'une INHIBITION COMPORTEMENTALE OBSERVABLE

### 3.1. Choix d'un modèle expérimental

Lors de la sélection d'un mode de conditionnement conjuguant régulation temporelle et restriction motrice, notre souci a été de rendre ces fonctions strictement dépendantes du sujet en expérience : c'est pourquoi le choix s'est porté sur le modèle de Kupalov en comportement libre (Kupalov, 1961, décrit dans "Pavlovian Journal of Biological Sciences, 1983, pp. 1051). Ce modèle permet l'étude du comportement spontané de l'animal libre de se mouvoir dans l'environnement expérimental et respecte les différences individuelles. Cependant, pour les besoins de la recherche (à savoir l'étude de l'inhibition comportementale et de la régulation temporelle), nous avons profondément modifié ce modèle, tout en amplifiant l'importance accordée aux comportements libres du sujet en expérience.

### 3.2. Adaptation du modèle de Kupalov à la régulation temporelle

Le chien est conditionné à se positionner en un lieu déterminé du local (la planche), durant un temps fixé à 9 secondes. Par discrimination spatiale, ce lieu acquiert une valeur positive, le reste de la pièce restant neutre quant à l'obtention du renforcement. Cette restriction motrice imposée sur la planche, permet la dissociation nette des phases d'excitation et d'inhibition. Le placement de l'animal en ce lieu marque le début de l'inhibition.



Après 9 secondes de maintien sur planche, un stimulus sonore (click) est proposé à l'animal. Si celui-ci répond à ce stimulus en quittant la planche et en sautant sur le distributeur, il est renforcé. Ce stimulus sonore prend une signification positive pour l'animal, il devient stimulus conditionnel positif : CS+. Lors de certains essais, ce même stimulus sonore est présenté entre la 3ème et la 6ème seconde du délai, et le départ du chien en réponse à ce stimulus n'est jamais renforcé. Si le chien s'est maintenu sur planche, le stimulus sonore est alors présenté à 9 secondes, cette fois comme stimulus positif. Le caractère aléatoire du click existe à deux niveaux : il n'est pas présenté systématiquement (auquel cas il suffirait au chien d'attendre le click à 9 secondes pour répondre) et quand il est présenté, il l'est aléatoirement entre 3 et 6 secondes. (cfr. figure 78 au chapitre 4). La réponse de l'animal à ce stimulus inhibiteur marque la levée de l'inhibition. Le maintien sur planche traduit le caractère actif de l'inhibition.

Cette présentation du click, doublement aléatoire conduit à une régulation temporelle. Une séance complète correspond à l'obtention de 8 renforcements pour un temps maximum de 15 minutes. Ce programme se distingue des procédures habituelles par les points suivants :

1. Nous imposons une dissociation spatiale et temporelle entre l'excitation, traduite dans les comportements locomoteurs et l'inhibition, marquée par la station sur planche.
2. Par la seule régulation temporelle, l'animal est amené à discriminer deux présentations d'un même stimulus sonore, la seule différence se rapportant à la position du click dans le délai d'inhibition. Ce signal acquiert des significations et fonctions différentes dans les rapports qu'il entretient avec l'inhibition (stimulus positif CS+ ou négatif CS-) uniquement d'après sa position temporelle.

Dans la conjugaison de la régulation temporelle et de la restriction motrice, ce modèle permet une mesure de l'inhibition centrale et il favorise la mise en évidence du caractère actif de celle-ci, spécialement au moment du click aléatoire. A l'audition de ce stimulus, la problématique "répondre ou rester sur la planche" est à son maximum. La réponse à ce click caractérise la levée de l'inhibition. Mais le fait de rester sur la planche constitue également une réponse en soi, elle doit se traduire au niveau comportemental et/ou physiologique par une activité accrue.

Notre hypothèse est donc que le stimulus aléatoire privilégie l'expression d'une inhibition active.



#### 4. LES COMPORTEMENTS LIBRES

Notre programme de conditionnement est centré sur le paradigme Kupalovien du comportement libre, lequel respecte l'émergence des différences individuelles. Cependant, les modifications apportées confèrent 2 autres avantages au modèle :

1. Mise en évidence de l'importance du comportement comme expression de l'équilibre dynamique entre l'excitation et l'inhibition au sein de l'organisme.

2. Dissociation spatio-temporelle de l'inhibition comportementale; permettant de distinguer les comportements médiateurs de l'inhibition ayant lieu sur planche (conduites collatérales) d'autres comportements se manifestant ailleurs dans le local (conduites adjacentes).

##### 4.1. Les conduites adjacentes

En plus des conduites collatérales ayant lieu sur planche (voir paragraphe 4.2), nous observons des comportements hors de la planche : ce sont les **comportements adjacents**. La liberté de mouvement dans le local se traduit par des différences comportementales individuelles (mictions, défécations, aboiements, explorations, arrêts, mordillements, ... en plus des fréquentes visites au distributeur).

Plusieurs théories prévalent quant au rôle possible joué par les comportements adjacents.

#### 4.1.1. Activités de déplacement :

Les éthologues utilisent souvent le terme "activité de déplacement" pour désigner des patrons comportementaux observés dans des situations où on ne les attend pas. Selon Tinbergen (1952) :

- elles sont issues de patrons moteurs normaux pour l'espèce.
- elles sont non-importantes ("irrelevant"), entièrement hors du contexte comportemental qui précède ou qui suit.
- elles semblent apparaître quand une conduite activée est ensuite bloquée et se décharge à travers son propre acte consommateur. (Tinbergen, 1952, cité dans Mac Farland, 1966). Selon Mac Farland (1966), le seul critère pour décider du caractère "irrelevant" d'une activité est son échec à remplir sa fonction habituelle.

Certains auteurs postulent en faveur de la théorie de la "désinhibition" : "L'équilibre entre deux conduites conflictuelles diminue leur puissance à inhiber une troisième conduite qui débouche alors sur une activité de déplacement". (Sevenster P., 1961, cité dans Eibl-Eibesfeldt, 1977; Von Iersel et Bol, 1958, cités dans Mac Farland, 1969).

Les activités de déplacement pourraient avoir lieu lors de "situations frustrantes" (ex : non-obtention du renforcement). "La frustration augmente la probabilité d'apparition de toutes les activités pour lesquelles des stimuli externes sont présents". (Amsel, 1958, cité dans Mac Farland, 1966).

Enfin, Von Holst et Mittelstaedt (1950, 1954, cité dans Mac Farland, 1966) optent pour la théorie de la "réafférence". "L'échec dans le feedback sensoriel (càd : non-confirmation des stimuli attendus) conduirait à une accumulation d'énergie nerveuse qui serait responsable de l'activité de déplacement".



#### 4.1.2. Décharge de l'excitation :

Pour que les mécanismes inhibiteurs puissent agir efficacement pendant un temps long, il faut qu'ils trouvent une compensation à travers des décharges. Cette fonction peut être remplie par les conduites adjacentes qui réajustent l'équilibre dynamique entre l'excitation et l'inhibition en assurant une libération de l'énergie.

Cette décharge excitatrice pourrait se manifester sous la forme d'activités de déplacement lors de la non-obtention du renforcement, non-obtention qui constitue en soi une frustration. De même, cette libération d'énergie pourrait s'expliquer par la théorie de la réafférence quand un départ précoce vers le distributeur se trouve interrompu et réorienté vers une autre activité.

Tenant compte de ces différentes théories justifiant l'existence des conduites adjacentes, le but de notre travail sera de préciser le rôle de ces conduites en tant qu'éléments fonctionnels dans l'équilibre dynamique entre l'excitation et l'inhibition. Cette étude est rendue possible grâce à la dissociation à la fois spatiale et temporelle des phases excitatrices (conduites adjacentes) et inhibitrices (conduites collatérales) dans notre modèle.

Notre hypothèse sera que les conduites adjacentes ont un rôle de décharge l'excitation accumulée pendant le délai d'inhibition.

#### 4.2. Les conduites collatérales

Les conduites collatérales se caractérisent soit par un enchaînement d'actes moteurs diversifiés, soit par une répétition stéréotypée d'un acte venant meubler le délai d'attente.

"Ce qui frappe dans ce type de phénomène, c'est la stéréotypie; d'un délai au suivant, rien ne change, comme si la répétition même avait une fonction précise en rapport avec la performance conditionnée, ou comme si chacune des conduites adoptées par l'animal était conditionnée au même titre que la réponse sur laquelle a porté l'apprentissage". (Wilson et Keller, 1953, cité chez Macar, 1980).

Il existe plusieurs hypothèses quant aux rôles que peuvent remplir ces comportements caractéristiques.

4.2.1. Les conduites collatérales serviraient de médiateur pour l'estimation du temps : c'est l'"hypothèse de la chaîne". Ce que l'animal apprend, c'est une chaîne d'actes s'entraînant l'un l'autre, le dernier maillon de la chaîne étant constitué par la réponse que l'expérimentateur a choisi de renforcer. Plutôt que d'estimer l'écoulement du temps, le sujet discriminerait simplement des séquences de sa propre activité pour évaluer l'écoulement du temps.

Analysée en profondeur, cette hypothèse fait des conduites collatérales un mécanisme dispensateur d'un véritable processus d'évaluation temporelle.

4.2.2. Les conduites collatérales ne seraient pas des substituts pour les mécanismes de régulation temporelle. Elles représenteraient des activités de déplacement ou des conduites superstitieuses, et joueraient un rôle de décharge de l'excitation.

Détaillons quelque peu les principaux arguments dont disposent ces hypothèses : - soit défavorables au rôle des conduites collatérales dans la régulation temporelle (cfr. paragraphe 4.2.2.A).



- soit les conduites collatérales remplissent des fonctions auxiliaires (cfr. paragraphe 4.2.2.B).
- soit les conduites collatérales ont un rôle dans la régulation temporelle (cfr. paragraphe 4.2.2.C).

A. Les conduites collatérales ne sont pas des substituts pour les mécanismes de régulation temporelle.

a.1) Quand on perturbe une chaîne d'activité motrice, cela détériore la régulation temporelle mais elle ne disparaît pourtant pas complètement, ce qui tendrait à prouver que les conduites collatérales sont utiles, mais pas indispensables. (Fraisse et Halberg F., 1979). De plus, certains sujets ne présentent pas de conduites collatérales mais réalisent une aussi bonne performance. (Hodos et al., 1962; Laties et Weiss, 1969; Hearst et al., 1964 cités dans Fraisse et al., 1979; Hernstein, 1971, cité dans Pouthas V., 1979).

a.2) Il n'est pas obligatoire qu'un sujet développant des conduites collatérales réalise des performances supérieures. (Richelle et Lejeune, 1980).

a.3) Certains animaux remplacent l'activité motrice par un repos ou "demi-sommeil" et montrent pourtant une excellente performance. (Pouthas, 1979; Macar, 1980).

a.4) Lorsqu'on exige une conduite collatérale spécifique comme condition supplémentaire d'obtention du renforcement positif, cela détériore ou non la performance selon les expériences. (Mac Millan, 1959; Richelle et Lejeune, 1980).

a.5) Si les conduites collatérales étaient des médiateurs temporels, il serait impossible pour un animal d'apprendre une discrimination temporelle lorsqu'il est soumis à une sévère restriction motrice. Il n'en est pas ainsi, ce qui suggère qu'une horloge comportementale puisse opérer sans la moindre manifestation comportementale externe. (Richelle et Lejeune, 1980). Cependant on pourrait supposer que les conduites collatérales se réduisent parfois à des manifestations subtiles - par exemple de faibles variations du tonus musculaire - impossibles à détecter sans le matériel adéquat. (Macar Fr., 1980).

a.6) Une autre difficulté à assigner le rôle de comportement médiateur aux activités collatérales est leur variabilité externe d'ordre séquentiel et en terme de durée. "Quel rôle peut-on attribuer aux conduites collatérales, lorsqu'elles sont elles-mêmes fréquemment espacées dans le temps, ou trop variables et impossibles à corrélérer avec l'efficacité du comportement?" (Zuriff, 1969).

Et Richelle de conclure : "La conduite collatérale n'est pas, au sens strict, le médiateur du temps. Elle joue au mieux une fonction auxiliaire dans la régulation temporelle.

Quels sont les autres rôles attribués aux conduites collatérales?

#### B. Fonctions auxiliaires des conduites collatérales.

b.1) Pour Richelle ces conduites ont une fonction compensatrice de l'inhibition, et elles permettent à l'animal de tirer un meilleur parti de son horloge interne, elles n'auraient qu'un rôle secondaire dans le repérage discriminatif du temps écoulé.



"Les processus actifs d'inhibition ne peuvent pas maintenir leur contrôle au-delà d'un certain point, ils sont alors contrebalancés par des activités de compensation : les conduites collatérales". (Richelle et Lejeune, 1980).

b.2) Pour certains chercheurs, les conduites collatérales seraient à rapprocher des activités de déplacement décrites par les éthologues. Elles interviendraient quand un comportement orienté est inhibé activement par l'animal ou empêché par l'expérimentateur. (Armstrong, 1950; Mac Farland, 1966, 1969). Pour plus de détails concernant les activités de déplacement, se reporter au paragraphe 4.1.1.

b.3.) Les conduites collatérales sont maintenues superstitieusement à travers des renforcements fortuits (loi de l'effet). Il semble qu'un comportement qui précède une réponse renforcée, peut en être lui-même renforcé. (Wilson et Keller, Holz, Azrin, Ulrich, cités dans Zuriff, 1969).

Anderson et Shettleworth (1977) observent chez les hamsters l'anticipation de la nourriture dans des "activités terminales" typiques de la fin du délai.

C. Les conduites collatérales servent de médiateur pour l'estimation du temps.

Il existe plusieurs arguments en faveur de cette hypothèse.

c.1) Lorsque les conduites collatérales sont présentes, la réponse est souvent plus efficace.

Chez des rats en DRL 22 secondes, Laties et al. (1969) observent que plus longtemps les rats se rongent la queue ("tail nibbling"), plus grande est la probabilité d'obtention du renforcement. (Laties et al., Richelle et Lejeune, 1980). (cfr. figure 6)

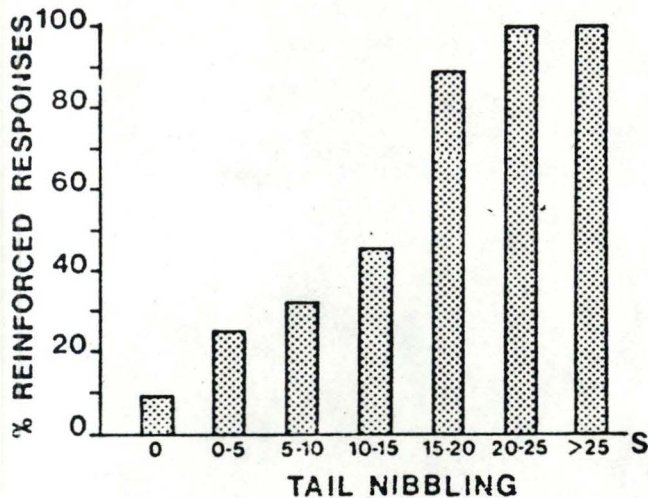


Fig. 6 : Pourcentage de réponses renforcées, comme fonction du taux (en durée) de "tail nibbling" chez des rats en DRL 22 sec. (Laties et al., 1965 in Richelle et Lejeune, 1980, pp.188).

Hodos et Ross (1962) observent des mouvements rythmiques de léchage du distributeur de récompenses chez un singe en DRL, et des oscillations rythmées du menton chez un autre. "La durée et le rythme propre des conduites collatérales permettraient une temporisation de la réponse opérante". (Hodos et Ross, 1962).

c.2) L'interférence volontaire de l'expérimentateur sur le déroulement normal des conduites collatérales conduit à une perturbation de l'ajustement temporel des réponses et donc à une dégradation de performance. (Laties et Weiss, 1969).

c.3) Chez des rats en DRL 18 secondes, Laties et Weiss (1969) observent que les sujets qui ne développaient pas de conduites collatérales obtenaient moins de renforcements. De plus, si on provoque l'apparition de ces conduites - par exemple en fournissant une roue d'activité, donner un morceau de bois pour mordre, ... - les renforcements sont généralement beaucoup plus nombreux.



c.4.) Schmidt et Christina (1969) concluent de leur étude sur des sujets humains : "Le feed-back proprioceptif des mouvements réalisés durant l'intervalle fournirait le stimulus nécessaire au positionnement correct des réponses dans le temps. L'individu développe un mouvement occupant un temps donné et apprend à exécuter dans le temps correct sa réponse motrice".

Ajoutons que l'animal ne discrimine pas nécessairement la quantité des activités collatérales qui se succèdent au cours du délai, mais peut-être, la somme d'énergie dépensée jusqu'à l'exécution de la réponse. "Certaines caractéristiques telles que la quantité d'activité se trouveraient associées au renforcement et serviraient de stimulus discriminatif". (Laties, Weiss et Weiss, 1969).

Compte tenu des différentes hypothèses en rapport avec le rôle des conduites collatérales, et vu la présence de conduites collatérales chez nos sujets d'expérience, il nous paraît intéressant d'investiguer le rôle de ces dernières en temps que médiateurs de la régulation temporelle. Notre approche consiste dans un premier temps en une analyse séquentielle détaillée (précision = 0.5 sec.) de ces conduites pendant le délai d'inhibition en vue de mettre en évidence une séquence comportementale précise pour chaque chien, pour ensuite étudier les rapports que cette séquence entretient avec la qualité de la performance.

Notre hypothèse sera que les conduites collatérales servent de médiateur pour l'estimation du temps.

En conclusion, notre programme de conditionnement, basé sur le paradigme de Kupalov, met en exergue l'importance du comportement libre chez le chien en expérience. Les modifications apportées à ce programme initial permettent une dissociation spatio-temporelle des phases excitatrices et inhibitrices. L'alternance de ces deux phases induit l'apparition de comportements libres qui semblent exprimer la dynamique de cet équilibre au sein de l'organisme. Nous nous proposons d'étudier le rôle des conduites adjacentes en tant qu'élément fonctionnel dans le rapport excitation-inhibition. La présence de conduites collatérales dans notre population, nous invite à préciser leur fonction de médiateur des processus de régulation temporelle.



**CHAPITRE 2 :**

**Propriétés pharmacologiques**  
**de la**  
**clozapine.**

## 1. LA CLOZAPINE : NEUROLEPTIQUE ATYPIQUE

Les neuroleptiques sont des composés qui combinent un effet antipsychotique avec un effet sédatif. Le terme "antipsychotique" signifie que ces substances ont un effet bénéfique sur des symptômes psychotiques comme l'hallucination, la schizophrénie, l'agitation maniaque, les délires, etc. Leur utilisation est d'ailleurs largement répandue en clinique psychiatrique. (L'utilisation clinique de la clozapine est détaillée dans le chap. 3).

Les neuroleptiques sont également des sédatifs psychiques, non hypnotiques bien qu'ils facilitent habituellement, seuls ou en association, la fonction hypnique par la "déconnection" psycho-motrice qu'ils provoquent.

Les caractéristiques pharmacologiques générales de tous les neuroleptiques sont les suivantes :

- ptosis palpébral (fermeture exagérée des paupières).
- fonction adrénolytique.
- pouvoir bloquant au plan  $\alpha$ -adrénergique.
- effet antiémétique.
- les neuroleptiques diminuent, dans leur composante motrice, toutes les activités réflexes conditionnées, tant d'évitement qu'alimentaires. On les appelle pour cette raison des "déconnectants". L'animal semble "déconnecté" du milieu environnant. (Giurgea, 1985).



Au sein des neuroleptiques, une distinction s'impose : certains neuroleptiques produisent le syndrome neurologique extrapyramidal (les neuroleptiques classiques : voir paragraphe 1.1) alors que d'autres n'engendrent pas ce syndrome. C'est le cas d'un neuroleptique atypique : la clozapine (voir paragraphe 1).

### 1.1. Les neuroleptiques classiques

#### A. Effets pharmacologiques

- Au niveau du SNC, et plus particulièrement au niveau du nigrostriatum, les neuroleptiques classiques provoquent une augmentation de la sécrétion et du turn-over de la dopamine (D.A.) (système extrapyramidal). "Cet effet résulte probablement du feedback positif des neurones dopaminergiques suite au blocage de leurs récepteurs". (Bartholini, 1976).

Dans les zones mésocorticale et mésolimbique, les neuroleptiques classiques augmentent le turn-over de la D.A. dans le noyau septal, le tubercule olfactif, l'amygdale et les autres structures du lobe temporal et du lobe préfrontal. "Il y aurait intervention d'un mécanisme cholinergique. En effet, il est reconnu que des anticholinergiques diminuent cette activation, tandis que des agonistes de l'acétylcholine augmentent le turn-over dopaminergique". (Anden, 1973; Bartholini, 1975, 1976).

- "La plupart des neuroleptiques typiques augmentent le turn-over de la nor-adrénaline (N.A.) dans le cerveau, sans doute suite à un feedback activateur après blocage des récepteurs N.A.". (Carlson et Lindqvist, 1963; Gey et Pletscher, 1968; Nybäck et al., 1968; Anden et al., 1970, cités dans Bürki, 1974; Van Praag, 1976; Souto, 1979).

- Du point de vue tolérance : Plusieurs auteurs ne reconnaissent aucun effet de tolérance aux neuroleptiques. (Ban, 1969; Abel, 1974; Bürki, 1974; Iversen, Iversen, 1977). Par ailleurs, des administrations répétées de neuroleptiques chez des rats conduisent à une tolérance pour la cataleptogénie, pour l'antagonisme apomorphinique et pour les effets stimulant le métabolisme dopaminergique striatal. (Stille et Lauener, 1971; Asper et al., 1973 cités dans Bürki H.R., 1974). Selon Bürki (1974), le développement de la tolérance est relatif à une perte de sensibilité des neurones striataux aux neuroleptiques.

#### B. Effets comportementaux

Les psychotropes sont des médicaments qui affectent le comportement. Il est donc naturel que l'étude expérimentale de ces médicaments attribue une place importante à l'analyse du comportement, et que se soit développée une nouvelle branche scientifique, nécessitant la collaboration de la pharmacologie et de la psychologie expérimentale : la psychopharmacologie. "Il est possible de définir, de comparer et de différencier les médicaments du système nerveux central en termes de comportements. C'est non seulement possible, mais des plus légitime et des plus pertinent, puisque aussi bien c'est le comportement que l'on cherche à modifier par l'emploi de ces médicaments". (Cook et Kelleher, 1961, cités dans Richelle, 1973).

Les programmes de conditionnement sont très utilisés en psychopharmacologie. "Ils fournissent à l'expérimentateur une vaste gamme de comportements très rigoureusement contrôlés, faciles à reproduire dans des conditions comparables chez des espèces différentes, et parmi lesquels il a le maximum de chance d'en trouver d'assez sensibles pour révéler les effets du médicament étudié". (Richelle, 1973).



Dans ces différents programmes, les neuroleptiques classiques ont les effets suivants :

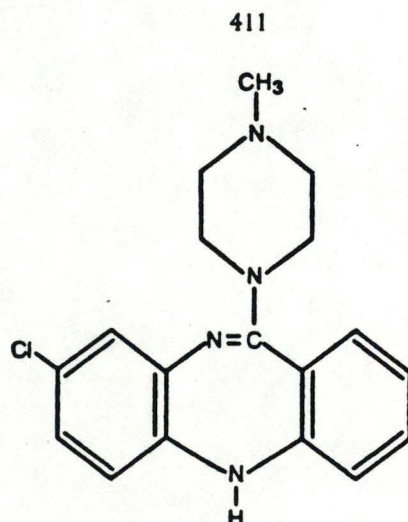
- diminution du taux de réponses et perturbation dans la distribution temporelle des réponses.
- inhibition de l'évitement mais pas de l'échappement.
- diminution de l'activité motrice.
- blocage de l'émésis.
- diminution de la discrimination et réponses plus faibles aux stimuli.
- effet myo-relaxant, pas de blocage de la jonction neuro-musculaire.
- indifférence affective et atténuation de la réactivité psycho-somatique.

Si les neuroleptiques classiques constituent le médicament de choix dans le traitement des psychoses, ils présentent néanmoins certains inconvénients majeurs. Parmi ceux-ci, les syndromes extrapyramidaux de type parkinsonien limitent considérablement l'utilisation de ces médicaments. Il n'est dès lors pas surprenant que l'attention des pharmacologues se soit portée sur un nouveau médicament : la clozapine (Leponex<sup>®</sup>). Cette substance conserve les propriétés antipsychotiques du neuroleptique classique sans produire les effets extrapyramidaux associés à cette classe médicamenteuse.

## 1.2. Les neuroleptiques atypiques

La clozapine (synthétisée par la Wander Division of Sandoz Ltd., Bâle et déposée sous le nom de Leponex) est un

dérivatif de dibenzazépine (nomenclature internationale reprise par Index Medicus)



CLOZAPINE.

#### 1.2.1. Effets pharmacologiques

Sur le plan pharmacologique, la clozapine diffère des neuroleptiques classiques par l'absence d'effet cataleptique. Elle ne s'oppose pas à la stéréotypie provoquée par l'apomorphine ou l'amphétamine. (Anden, 1973; Bürki, 1974; Ekblom et Haggstrom, 1974; Gerlach, 1974; Chouinard, 1976; Souto, 1979). De plus, elle ne provoque pas chez l'homme l'apparition de syndromes extrapyramidaux du type parkinsonien (\*).

- Au niveau du SCN, et plus particulièrement au niveau du système limbique et du corps strié, la clozapine provoque un blocage des récepteurs D.A. et augmente le turn-over de la D.A. Ces actions sont plus marquées au niveau du système limbique qu'au niveau du corps strié. (Anden, 1973; Bartholini, 1976; Gerlach, 1974).

(\*) La description détaillée du syndrome neurologique extrapyramidal est fournie en annexe n°4 .



Selon Ekblom (1974), la clozapine augmente la synthèse de la D.A. à faible dose, sans en accroître le turn-over. Gerlach (1974) et Ekblom (1974) suggèrent que l'action différenciée de la clozapine pourrait être due à une plus forte affinité pour le système limbique ou le cortex que pour le striatum. Sedvall et Nybäck (1972) ont montré, quant à eux, que la clozapine augmente la synthèse et la destruction de la D.A. dans le cerveau de souris, de la même façon que les neuroleptiques classiques. Mais la dose de clozapine qui augmente la synthèse est 5 fois inférieure à celle qui augmente sa destruction. (Sedvall et Nybäck, 1972, cités dans Bürki, 1974).

La clozapine a des effets anti-noradrénergiques plus prononcés que les neuroleptiques classiques. (Gerlach, 1974; Souto, 1979). Plusieurs auteurs suggèrent que cette action est à l'origine de potentialités sédatives supérieures à celles des neuroleptiques classiques. (Bürki, 1974; Van Praag, 1976; Souto, 1979). L'action de la clozapine consiste en une accélération de la sécrétion et du turn-over de la N.A., probablement suite au blocage des récepteurs nor-adrénergiques. (Bürki, 1974; Hunzicker, 1981).

La plupart des auteurs reconnaissent à la clozapine des propriétés anticholinergiques. (Anden, 1973; Ekblom, 1974; Gerlach, 1974; Haubrich, 1975; Goas, 1978; Souto, 1979; Chakrabarti, 1982). Pour Haubrich (1975), cette propriété de la clozapine ne peut être due à son activité bloquante dopaminergique. En fait, elle réduit par voie directe le taux d'acétylcholine dans le corps strié et dans le cortex.

La clozapine est également reconnue comme dépourvue d'effets extrapyramidaux : akinésie, rigidité, tremblement, akathisie, perte d'équilibre, ... (cfr. annexe ). (Anden, 1973; Bartholini, 1976; Simpson, 1978; Canon, 1979; Ford, 1979; Souto, 1979; Hunzicker, 1981; Tomas de Paulis, 1981; Chakrabarti, 1982; Harris, 1982).



Comme les effets extrapyramidaux limitent largement l'utilisation des neuroleptiques classiques, l'absence de ces effets lors d'un traitement à la clozapine lui confère un avantage certain en clinique psychiatrique (ex : délires, hallucination, schizophrénie,...).

Selon la conception dopaminergique de la schizophrénie, cette maladie se traduirait par un excès de ce médiateur. (Snyder et al., 1974, cités dans Blanc, 1977; Kelly, 1977, cité dans Iversen Iversen, 1977; Giurgea, 1985). Par blocage des récepteurs de la dopamine, les neuroleptiques classiques s'opposent à l'excès de cette catécholamine (cfr. fig. 7 ) ce qui atténue ou supprime les symptômes schizophréniques. Cependant, à partir de la substantia nigra, des neurones dopaminergiques forment des synapses inhibitrices avec des interneurones cholinergiques. Dès lors une réduction dans l'input dopaminergique pour ces neurones provoque une augmentation de sécrétion d'acétylcholine, conduisant entre autre à la catalepsie (animaux) et aux symptômes extrapyramidaux. (Haubrich, 1975; Chakrabarti, 1982).

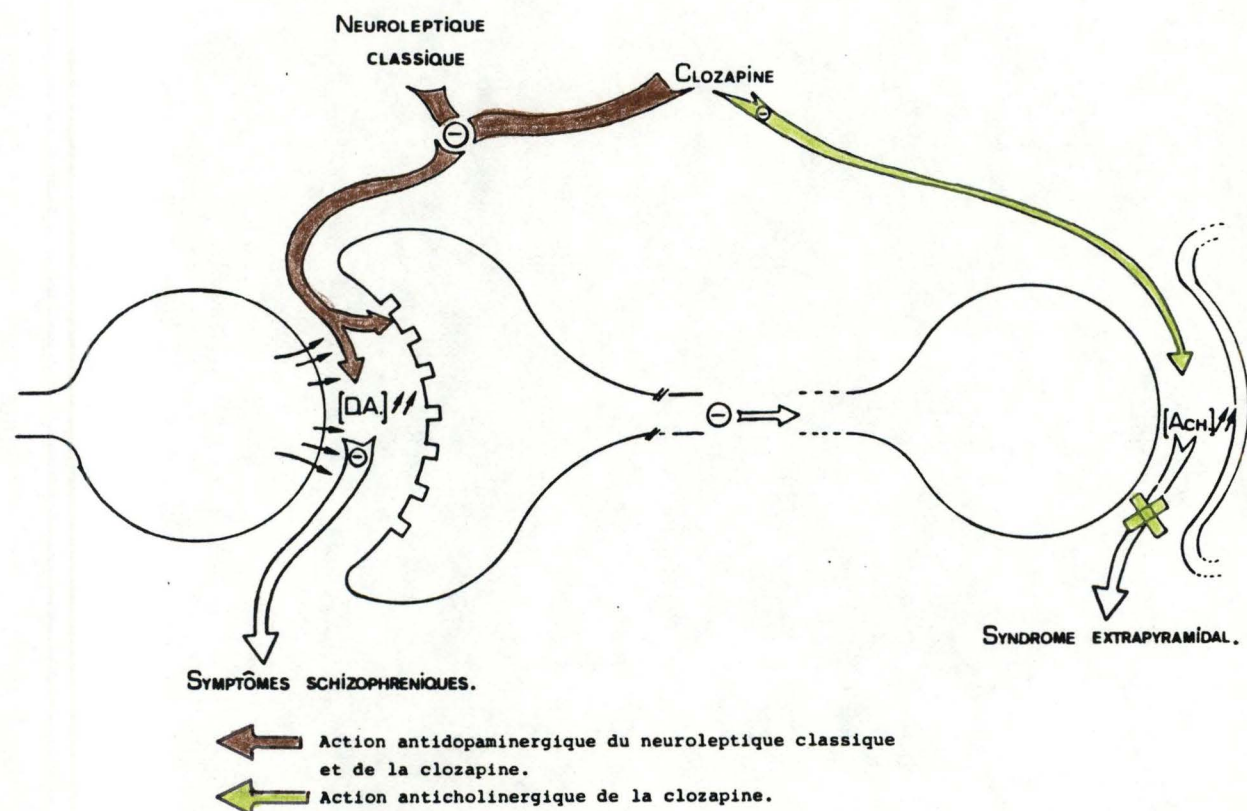


Fig. 7 : Représentation schématique partielle des actions possibles du neuroleptique classique et de la clozapine sur le système dopaminergique et le système cholinergique au niveau du SNC.



L'avantage thérapeutique de la clozapine résiderait dans sa double action : antidopaminergique et anticholinergique. En effet, la clozapine bloque les récepteurs de la D.A. et combat de la sorte les symptômes schizophréniques (propriété antidopaminergique semblable aux neuroleptiques classiques). Cette action de la clozapine peut également conduire à une réduction de l'input dopaminergique pour les neurones cholinergiques. Mais la clozapine possède également des propriétés anticholinergiques qui s'opposent ainsi à une augmentation de la sécrétion de l'acétylcholine. Elle rétablit l'équilibre dopamine-acétylcholine habituellement perturbé par les neuroleptiques classiques. Cette différence expliquerait les effets extrapyramidaux obtenus avec les neuroleptiques classiques (pas de propriété anticholinergique) et l'absence de ces symptômes lors de traitement à la clozapine (propriété anticholinergique). (Haubrich, 1975; Chakrabarti, 1982).

On a aussi suggéré que l'absence de catalepsie et d'effet extrapyramidaux après administration de clozapine pouvait être en relation avec un blocage plus faible du système nigrostriatal que du système mésolimbique. (Souto, 1979; Harris, 1982).

- Au niveau périphérique, on attribue à la clozapine les propriétés suivantes :

- adrénolytique (Ekblom et Haggstrom, 1974).
- nor-adrénolytique (Ekblom et Haggstrom, 1974; Gerlach, Koppelhus, 1974).
- sympathicolytique (Gerlach, 1974; Ekblom et Haggstrom, 1974).
- parasympathicholytique (Ekblom et Haggstrom, 1974).
- anticholinergique (Ekblom et Haggstrom, 1974; Gerlach et Koppelhus, 1974; Tomas de Paulis, 1981).

Selon Ekblom et Haggstrom (1974), elle aurait aussi des activités analgésique, antisérotoninergique et antihistaminique.

- Sur le plan de la **toxicité** et de la **tolérance** : "Des études toxicologiques aiguës et chroniques montrent que la clozapine n'est pas toxique, et ceci par différentes méthodes d'administration chez plusieurs espèces animales". (Lindt et al., 1971, cités dans Gerlach, 1974). Selon Bürki (1974), l'action de la clozapine sur les récepteurs dopaminergiques n'induirait pas de tolérance. Cette absence de tolérance serait une propriété que la clozapine partage avec les autres neuroleptiques : "Il n'y a pas de tolérance suite à l'utilisation chronique de tranquillisants majeurs". (Abel, 1974). En fait, cette propriété pharmacologique de la clozapine semble controversée. Des résultats contradictoires ont été publiés sur cette caractéristique pharmacologique de la clozapine. Certains auteurs n'observent pas de phénomène de tolérance (Moller Nulsen et Fjalland, 1974; Puri, 1974, cités dans Biazzi 1980) tandis que d'autres affirment qu'elle existe (Asper, 1973; Waters et Seeman, 1977; Von Stralendorff, 1976, cités dans Biazzi, 1980).

Ainsi, dans une étude en chronique menée chez des souris (pendant 14 jours), Biazzi et Fregnan (1980) observent une amélioration de la coordination motrice et la réapparition du réflexe de redressement dès le septième jour, alors que ces éléments étaient fort perturbés après la première administration de clozapine (20 mg/kg).

Enfin, Bürki (1974) observe également une tolérance pour l'action de la clozapine sur le métabolisme de la nor-adrénaline dans le tronc cérébral du rat.

En résumé, la clozapine se différencie des neuroleptiques classiques à plusieurs niveaux. "Bien que l'effet antidopaminergique soit commun à tous les anti-psychotiques utilisés



atténué et un effet anti-nor-adrénergique plus prononcé". (Gerlach, 1974). De plus il semble qu'elle soit dépourvue d'effets extrapyramidaux. (Haubrich, 1975; Canon et Lippa, 1977; Canon, 1979; Ford, 1979; Cohen, 1981).

### 1.2.2. Effets comportementaux

Sur le plan comportemental, la clozapine a les effets suivants :

- elle diminue l'activité motrice spontanée chez le rat (Bürki, 1974; Press, 1979) et le singe (Kovacic, 1986).
- elle provoque une relaxation musculaire chez le rat (Bürki, 1974; Gerlach, 1974).
- elle a un effet de déconnection vis à vis de l'environnement (elle s'oppose à la réaction d'éveil) (Stille et al., 1971, cités dans Bürki, 1974).
- elle augmente la durée des réponses et diminue le taux de réponses chez le rat en FR 20 (Ford et Fowler, 1979).
- elle augmente le taux de réponses aux doses modérées, et elle le diminue aux fortes doses (Canon, 1977 et 1979) (étude chez le rat et le singe).
- elle diminue l'évitement à des doses fortes : Cohen (1981) observe chez le chien Beagle une ED 50 de 32 mg/kg. Bürki (1974) et Ekblom (1974) ne notent pas d'inhibition de la réponse d'évitement sauf pour des doses supérieures à 20 mg/kg. Avec des doses de 100 mg/kg chez le rat (par voie orale), Haubrich (1975) observe une réponse d'évitement diminuée significativement par la clozapine.

### 1.2.3. Effets secondaires

Nous nous limitons ici aux effets secondaires comportementaux observés en pharmacologie animale.

Les aspects cliniques seront traités au chapitre suivant. Chez le rat et le chien (Beagle), on note entre autres les effets suivants.

- sédation (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976; Van Praag, 1976; Souto, 1979).
- tremblements du corps (Chouinard, 1976).
- diminution du diamètre de la pupille (Cohen, 1981).
- hypersalivation (Chouinard, 1976; Cohen, 1981).
- ataxie : manque de coordination, chute, posture instable (Cohen, 1981).
- mordillements et grattages (Cohen, 1981).

En résumé, la clozapine présente des avantages par rapport aux neuroleptiques classiques (propriété anticholinergique). On lui reproche cependant de causer certains effets secondaires. Ces 2 aspects justifient la recherche de dérivés de cette substance.

### 1.2.4. Les produits dérivés de la clozapine

Dans le cadre d'une collaboration avec le "Laboratoire de Pharmacologie" de l'Université de Liège (Delarge J.), nous avons pu obtenir des dérivés de la clozapine nouvellement synthétisés.

Ce laboratoire a synthétisé 6 dérivés sur lesquels le Laboratoire de Pharmacologie de l'U.Lg (Dresse A.) a effectué les screening préliminaires. La technique consistait en un enregistrement extracellulaire par microélectrode de l'activité spontanée des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) du mésencéphale de rats mâles. (Les rats sont anesthésiés à l'hydrate de chloral).



- Résultats des épreuves de screening pour les 6 dérivés.

1. JDL I : La substance I administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. ne modifie pas de façon significative la fréquence de décharge des neurones D.A. de l'A.T.V.
2. JDL II : La substance II administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. ne modifie pas de façon significative la fréquence de décharge D.A. dans l'A.T.V. Des effets toxiques de polypnée sont observés.
3. JDL III : La substance III a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. Elle provoque une diminution ou une activation de la fréquence de décharge des neurones D.A. de l'A.T.V. "Cependant l'activation est probablement liée à l'état pré-mortem du rat, dû à l'effet toxique de la substance".
4. JDL IV : La substance IV ne modifie pas de façon significative la fréquence de décharge des neurones D.A. de l'A.T.V., à la dose de 0.5 mg/kg/min.
5. JDL V : à la dose de 1 mg/kg/min. en intraveineuse, la fréquence de décharge du neurone dopaminergique de l'A.T.V. a été augmentée progressivement en cours de perfusion.
6. JDL VI : La substance VI a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. Elle a un effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques de l'A.T.V. Des effets toxiques (contractions musculaires des pattes) ont été notés en cours de perfusion. Par voie intrapéritonéale, aucun effet toxique n'est enregistré pour la dose de 5 mg/kg.

Ce screening préliminaire ayant été effectué, nous avons sélectionné 2 dérivés (JDL V et JDL VI) pour les étudier dans notre modèle de conditionnement. Cette sélection s'est faite en fonction de :

- absence d'effet toxique
- action dopaminergique de la substance

(Les notes détaillées concernant le screening des 6 dérivés sont reportées en annexe 1).

## 2. Utilisation du modèle pour tester la clozapine

Le premier chapitre décrit les caractéristiques du modèle et les exigences à la base de sa complexité. Rappelons que ce programme impose une inhibition comportementale conjuguée à une discrimination spatiale et temporelle. Cette complexité oblige l'animal à contrôler en permanence son comportement. Le programme lui impose une attention soutenue pendant toute la durée de l'expérience. Dès lors, si nous évaluons bien l'intérêt de ce modèle pour une étude comportementale (par exemple : analyse des conduites collatérales), il peut également nous fournir des renseignements quant à l'action de la clozapine en tant que neuroleptique atypique.

### 2.1. Intérêt du modèle en tant qu'"outil pharmacologique"

Notre modèle est de type comportemental. C'est donc le comportement du sujet en expérience ainsi que sa performance qui constituent les mesures des effets de la clozapine. La mobilité du chien pendant l'expérience est un avantage certain du modèle. Grâce à des mesures qualitatives et quantitatives, cette mobilité fournit des indices de l'influence de la clozapine sur les paramètres suivants :



- l'activité motrice spontanée de l'animal : taux de réponses (nombre de réponses/minute), activité du chien entre chaque essai (comportements adjacents, par exemple : plus d'explorations, plus ou moins de mictions, sauts, déplacements, prises de boisson, arrêts, ...).
- la relaxation musculaire : observation du chien lors de ses déplacements.
- troubles du système neurovégétatif : mictions et défécations plus ou moins nombreuses et plus ou moins incontrôlées, salivation, ptosis palpébral.
- apparition éventuelle de comportements aberrants : tourner en rond, sauter au mur, gratter le sol, mordiller le manteau, ...
- le caractère agressif de l'animal : nervosité, grognements à l'approche de l'expérimentateur, ...

Certains auteurs attribuent plusieurs effets néfastes à la clozapine. Ceux-ci seront aisément observables si ils se présentent :

- sédation (Van Praag, 1976; Souto, 1979).
- tremblements (Chouinard, 1976).
- sialorrhée (Chouinard, 1976; Cohen, 1981).
- ataxie : manque de coordination, chute, posture instable (Cohen, 1981).
- mordillements et grattages (Cohen, 1981).

La composante motrice occupe une place importante dans le modèle et cela constitue un centre d'intérêt particulier pour l'expression d'éventuels effets extrapyramidaux dûs à la clozapine : perte d'équilibre, incoordination des pattes avant par rapport aux pattes arrières, difficulté de rester assis, mouvements mal calculés, ...

Ces informations sont intéressantes dans l'optique d'une étude des effets comportementaux de la clozapine, mais leur obtention n'explique pas l'utilisation d'un modèle aussi exigeant.

Néanmoins, la complexité du modèle se justifie pleinement par la possibilité qu'il offre d'évaluer l'influence de la clozapine sur des fonctions faisant appel à des processus plus complexes, c'est à dire :

- discrimination spatiale : position sur planche correcte ou incorrecte (PA, c'est à dire que le chien n'a qu'1, 2 ou 3 pattes sur la planche; PH, c'est à dire qu'il est en station juste à proximité de la planche).
- vigilance et attention soutenue : orientation de la tête aux stimuli sonores, comportements sur planche (conduites collatérales : aboiements, rotation du corps, rotation de la tête, pompage, ...). (cfr. chap. 4)
- inhibition comportementale.
- régulation temporelle.

Ces deux derniers processus sont mesurables qualitativement par :

- le temps total de la séance.
- le temps libre : temps passé aux conduites adjacentes.
- le taux de réponses : nombre de réponses par minute.
- le nombre d'erreurs.
- le type d'erreur : DX, DY, DZ, DO. (cfr. chap. 4, pp. )
- distribution temporelle des réponses.
- analyse des comportements libres (conduites adjacentes et collatérales).

Ainsi, un nombre élevé de DO (dépassement du délai de 9 sec.) peut être dû à l'action de la clozapine à différents niveaux.

Elle provoque soit :

- une inhibition généralisée : "Tout se passe comme si les mécanismes inhibiteurs mis en oeuvre dans ces situations d'attente envahissaient soudain le comportement global du sujet. Dans ce cas, il y a rupture de l'équilibre inhibition-excitation". (Macar, 1980).
- une déconnection vis-à-vis des stimuli environnementaux.



- une perturbation de la régulation temporelle.
- un ralentissement des processus d'intégration : selon la thèse de Fontaine et Richelle (1969), "Les effets des neuroleptiques consistent en un ralentissement dans l'intégration et le déclenchement de l'acte moteur, sans atteinte, aux doses moyennes, à la qualité de ces processus".

L'analyse comportementale peut répondre partiellement à cette question. En effet, si on observe une orientation de la tête au moment des stimuli sonores, cela signifie qu'il n'y a pas "déconnection" vis-à-vis de l'environnement. De même si le chien accuse un retard de quelques secondes en réponse au click de 9 sec., cela tendrait à montrer que la clozapine ne perturbe pas la régulation temporelle mais qu'elle affecte la rapidité des processus d'intégration et de déclenchement de l'acte moteur. Des dépassements du délai plus importants et plus variables (DO de 15 sec. et plus) seraient quant à eux révélateurs d'une inhibition généralisée.

La même démarche peut-être réalisée pour les réponses erronées inférieures à 9 sec. Cette étude est rendue possible par une étude détaillée du comportement libre des chiens, à savoir :

- analyse quantitative des conduites adjacentes.
- analyse qualitative fine (précision 0.5 sec.) des conduites collatérales.

La littérature souligne une autre caractéristique pharmacologique de la clozapine, l'absence de tolérance. Il est intéressant d'approfondir cet aspect en administrant le produit soit en chronique, soit en aigüe. A quelle dose la clozapine modifie-t-elle la performance, après quel délai, pour quelle durée ? Si en chronique nous n'observons une dégradation de la performance que pour les premiers jours, avec un retour au niveau de base après ces quelques jours, le retour de la performance peut être en partie dû à 2 phénomènes :

- le chien développe une tolérance métabolique ou synaptique.
- le chien adapte son comportement à l'état drogué.

L'analyse comportementale telle que nous la pratiquons doit pouvoir apporter des éléments de réponse. En effet, nous pouvons mettre en évidence l'adoption par le chien d'une stratégie comportementale propre à l'état drogué, et en établir la relation avec la persistance d'éventuels effets secondaires, sur le plan moteur par exemple.

L'histoire expérimentale antérieure est un autre élément de notre modèle. Beaucoup d'auteurs reconnaissent implicitement que la familiarité du sujet avec la situation du test peut affecter significativement les actions d'un médicament. C'est un facteur important dont il faut tenir compte lorsque les sujets subissent des tests de manière répétée. (Rushton et Steinberg, 1963, cités dans Abel, 1974; Iversen et al., 1977). Ceci est d'autant plus vrai pour les mammifères évolués. Par l'étude de la performance et l'observation comportementale des chiens en expérience, le modèle nous permet de détecter une éventuelle influence de cette histoire expérimentale antérieure.

L'histoire expérimentale peut avoir comme conséquence, par exemple, l'adoption d'une stratégie comportementale propre lorsque le chien est sous produit, cet état constituerait pour lui une sorte de "Drug Dependence Effect".

Enfin, la variabilité individuelle constitue un dernier élément important dans l'étude de l'action d'un médicament. La variabilité est une réalité tant sur le plan métabolique que comportemental. (Ban, 1969; Abel, 1974; Conney, 1974; Iversen Iversen, 1977; Branch, 1984; Giurgea, 1985).



Par le contrôle strict des variables environnementales et par la liberté de mouvement laissée aux chiens pendant les séances, le modèle favorise l'émergence de variabilités individuelles comportementales susceptibles de s'exprimer avec (ou sans) la clozapine.

## 2.2. Modification au programme de base : étude du stress

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons modifié notre programme de conditionnement. Au programme de base (stimulus négatif aléatoire entre 3 et 6 sec., stimulus positif à 9 sec.) nous avons ajouté un son aigu, à fonction stressante (buzzer). Dans ce nouveau programme (programme "buzzer"), le buzzer accompagne le click (aléatoire ou fixe) : il commence avec lui et finit avec lui. (cfr. fig.8 )

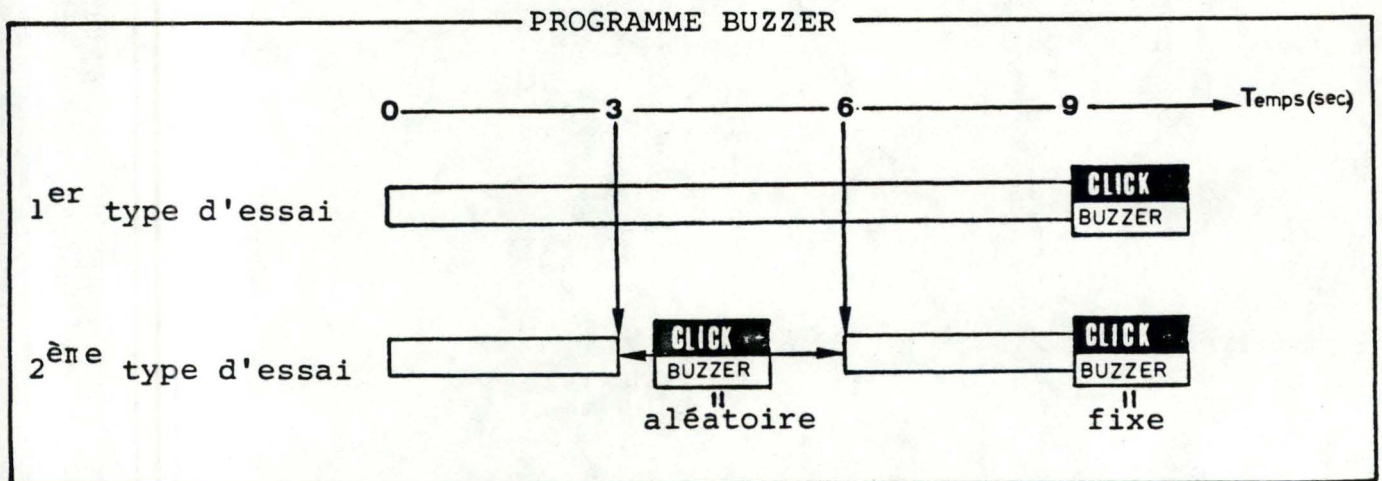


Fig.8

Cette modification ne fait pas appel à une modalité sensorielle différente. La seule différence réside dans l'addition au click d'un son de fréquence et d'intensité différente, sans pour autant couvrir le click. Le but recherché est d'obtenir une dégradation de la performance via le stress ou l'état d'alerte accentué que le buzzer engendre. Il est intéressant d'étudier l'influence d'un nouveau stimulus sur la chaîne comportementale établie chez des animaux surconditionnés.

Au-delà de cette première approche, il existe la possibilité d'utiliser ce programme buzzer pour approfondir l'étude des effets de la clozapine.

### 2.3. Intérêt du modèle modifié pour tester la clozapine

Le chapitre 2 résume les propriétés de la clozapine : elle fait partie des tranquillisants majeurs, elle a un pouvoir myo-relaxant (Bürki, 1974; Ekblom, 1974; Gerlach, 1974), elle provoque une diminution de l'éveil (Bürki, 1974) et elle possède des propriétés sédatives prononcées (Van Praag, 1976; Souto, 1979). Plusieurs auteurs lui attribuent également un pouvoir anxiolytique. En effet, Canon (1977) suggère que la clozapine puisse, aux faibles doses, ressembler au diazepam et, aux fortes doses, à la chlorpromazine. De même, Van Praag (1976) note, dans une étude clinique, que la clozapine est plus rapide et plus efficace que la perphénazine pour combattre l'anxiété chez l'homme.

Ce sont ces différentes propriétés que le programme buzzer va analyser.



A défaut d'une mesure précise de ces différents paramètres, nous pouvons en faire une évaluation globale par l'analyse comportementale (par exemple : sursauts au moment des stimuli sonores, défécations et mictions plus ou moins nombreuses, ...) et par l'étude de la performance (taux de réponses, distributions des réponses, ... voir parag. 2.1.).

Notre hypothèse est que la clozapine, en vertu de ses propriétés tranquillisantes et anxiolytiques, devrait permettre une meilleure résistance au stress.

**CHAPITRE 3 :**

**Intérêt du modèle pour**  
**la**  
**clinique.**



La découverte des psychotropes a opéré des changements importants sur le traitement des maladies du système nerveux central, cela a ainsi radicalement changé la structure des services hospitaliers de psychiatrie. "Grâce aux psychotropes, les psychiatres français vont non seulement "déliier" les fous au sens propre, mais les délivrer également dans une large mesure de leurs tourments internes". (Giurgea, 1985).

Parmi les psychotropes, les neuroleptiques sont le plus souvent employés comme antipsychotiques (schizophrénie, délires, hallucinations, ...). Cependant, leur utilisation est limitée par la possibilité d'effets secondaires sur le système extrapyramidal. L'absence de tels effets pour la clozapine (chap. 2 : 1.2.) justifie en grande partie l'intérêt des pharmacologues pour ce médicament ainsi que son utilisation en clinique psychiatrique.

## 1. EFFETS CLINIQUES DE LA CLOZAPINE

En clinique psychiatrique, la clozapine a été le plus souvent utilisée chez des schizophrènes. Dans ces différents traitements, elle a montré les effets thérapeutiques suivants :

	Weeks 1-4			Week 5				
	No. of patients	Degree of severity*			No. of patients	Degree of severity		
		1	2	3		1	2	3
<b>Behavioral Toxicity</b>								
Toxic confusional state	1			1				
Excitement/agitation								
Depressive affect								
Increased motor activity								
Decreased motor activity	2		2	2	2			
Insomnia	1	1		1	1			
Drowsiness	9	4	4	1	2	2		
<b>Neurologic</b>								
Rigidity	2	2						
Tremor	8	7	1	3	3			
Dystonic symptoms								
Akathisia								
<b>Autonomic</b>								
Dry mouth	1	1		1	1			
Nasal congestion								
Blurred vision	3	2	1	1	1			
Constipation	6		6	1		1		
Increased salivation	4	2	2	4	4			
Sweating								
Nausea/vomiting	2	1	1					
Diarrhea								
<b>Cardiovascular</b>								
Syncope/dizziness	5	2	2	1	4	3	1	
Tachycardia	1		1					
<b>Other</b>								
Dermatologic (pruritus)				1	1			
Anorexia/decreased appetite								
Headache	1		1					
Tardive dyskinesia								
<b>Symptoms Not Listed</b>								
Increased appetite	2		2					
Orthostatic hypotension	1			1				
Weakness	1			1	1		1	
Heartburn	2	1	1					
Swelling	1		1					
Ataxia	1		1					

\* 1 = Mild; 2 = moderate; 3 = severe.

TABLE 1 :Description des effets secondaires observés chez 10 schizophrènes, dans un traitement à la clozapine. (Chouinard.G.,1976).

Symptoms	No. of patients	
	Clozapine	Haloperidol
Drowsiness	17	6
Disturbed sleep	1	3
Restlessness	2	5
Agitation	2	3
Confusion	1	2
Dryness of the mouth	5	1
Hypersalivation	2	4
Sweating	4	1
Disturbances of visual accommodation	0	1
Headache	1	0
Nausea	0	2
Constipation	0	0
Diarrhoea	1	0
Dizziness	4	1
Collapse	3	0
Hypokinesia*	0	2 (+1)
Rigidity*	0	6 (+1)
Tremor*	1 (+2)	11 (+1)
Akathisia	0	5
Tardive dyskinesia*	(4)	3 (+2)

\* ( ) indicates number of patients who exhibited the symptom before and during treatment.

TABLE 2 :Description des effets secondaires observés chez 20 schizophrènes, sujets à un traitement à la clozapine (Gerlach, Kopelhus, Helneg, 1974) ou à l'hallopéridol.



- action antipsychotique (Ekblom, 1974; Gerlach, 1974; Chouinard, 1976; Van Praag, 1976; Simpson, 1978; Tomas de Paulis, 1981).
- diminution de l'agitation (Ekblom, 1974; Haggstrom, 1974).
- diminution de l'agressivité (Ekblom, 1974; Chouinard, 1976).
- réduction de l'activité psychomotrice (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976).
- anxiolytique (Van Praag, 1976; Gerlach, 1974).

Dans une étude chez 41 schizophrènes, Ekblom (1974) note que la clozapine est supérieure à la chlorpromazine dans le traitement des symptômes émotionnels de retrait, de manniérisme, d'excitation et d'hallucination. Dans une étude similaire, Gerlach (1974) observe la même supériorité thérapeutique de la clozapine comparée à l'halopéridol. Chouinard confirme cette efficacité chez des schizophrènes internés. "La plupart des symptômes psychotiques furent contrôlés en 14 jours de traitement, permettant de limiter la période d'hospitalisation à 3 semaines". (Chouinard, 1976).

Chez l'homme, la clozapine est le plus souvent administrée oralement, à des doses variant généralement entre 75 et 700 mg/jour en 3 ou 4 administrations quotidiennes.

Si la clozapine constitue un médicament intéressant en tant qu'antipsychotique, elle n'est pas pour autant dépourvue d'effets secondaires. Les études qui soulignent son efficacité thérapeutique lui attribuent également les effets secondaires suivants : (tables 1 et 2 )

- sédation (Ekblom, 1974; Gerlach, 1974; Chouinard, 1976; Van Praag, 1976; Souto, 1979). "La clozapine a un effet sédatif car 17 des 20 patients se sentaient fatigués durant le traitement à la clozapine (82 jours), et aucun n'a eu besoin d'hypnotique". (Gerlach et Koppelhus, 1974).

Pour Chouinard (1976), la sédation ne se manifeste que les premières semaines du traitement, elle est absente la 5ème semaine. (cfr. table. ). Van Praag (1976) suggère que l'action sédative de la clozapine peut contribuer largement à son action antipsychotique.

- au niveau du système extrapyramidal : "La clozapine n'affecte pas le système extrapyramidal : pas de rigidité, d'hypokinésie, d'akathisie, de tremblements et de dyskinésie tardive". (Gerlach, 1974). Ces résultats sont confirmés par plusieurs auteurs (Ekblom, 1974; Chouinard, 1976; Thomas de Paulis, 1981). Cependant, Chouinard relate des cas de tremblements en début de traitement, et Simpson (1978) note que des patients sont sujets à des crises de convulsions, mais seulement aux fortes doses.

- au niveau du système cardio-vasculaire : La clozapine provoque:

- une augmentation de la fréquence cardiaque (Gerlach, 1974; Ekblom, 1974).
- un collapse orthostatique (Gerlach, 1974; Ekblom, 1974; Chouinard, 1976).
- tachycardie du sinus (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976).
- syncope/vertige (Chouinard, 1976).

- au niveau du système autonome : Les effets les plus importants de la clozapine sur le système nerveux périphérique semblent être l'hypersalivation et la constipation (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976).

D'autres effets secondaires sont également présents, mais ils ne concernent que peu d'individus et disparaissent au cours du traitement ou ne sont pas observés par tous les auteurs. Ce sont les effets suivants : eczéma, augmentation de l'appétit, bouche sèche, anorexie, nausée, sueur, diarrhée, perturbation d'accommodation visuelle, ... (Ekblom, 1974; Gerlach, 1974; Chouinard, 1976).



Et Chouinard de conclure : "La clozapine est un médicament efficace dans le traitement de la schizophrénie. Quelques effets secondaires persistent (tremblements, vertiges, hypersalivation) mais à des intensités moyennes.

- Il est cependant un autre effet néfaste attribué à la clozapine : l'agranulocytose.

L'agranulocytose est la disparition des polymorphonucléaires neutrophiles sanguins. "En pratique, ce terme recouvre également les neutropénies extrêmes, inférieures à 300 granulocytes/mm<sup>3</sup>. Ce syndrome comporte un risque infectieux grave avec angine ulcéro-nécrotique". (Dictionnaire de médecine. Flammarion. Médecine-Science, 1985).

Lors des essais cliniques de la clozapine (1962 à 1972), quelques cas d'agranulocytose sont enregistrés : 4 cas sur 2900. "Cette fréquence est basée sur un petit nombre d'individus et correspond à la fréquence observée lors de l'introduction de la chlorpromazine". (Anderman et Griffith, 1977). "La clozapine semblait au moins aussi sûre, sur le plan hématologique, que des neuroleptiques fréquemment utilisés, tels que la chlorpromazine (CPZ)". (Idänpään, 1977).

Pendant la période d'utilisation clinique de la clozapine (1972 - 31 août 1976), 54 cas d'agranulocytose furent enregistrés pour un nombre de traitements estimé à 114820 patients, soit une fréquence de 0.47 % ". Ce chiffre correspond à la fourchette d'estimation pour les agranulocytoses induites par les phénothiazines : 0.1 - 1.0 % ". (Anderman et Griffith, 1977).

Mais après introduction de la clozapine en Finlande, il y eut dans ce pays une accumulation alarmante de cas d'agranulocytoses ou de granulocytopénies sévères.

On y enregistre en 2 mois (juin et juillet 1975) 16 cas, avec un taux de mortalité de 50%. (cfr. table 3)

**Table 3** Occurrence, calculated frequency and outcome of clozapine-related agranulocytosis between 1972 and 31st August 1976

Country	No. of Cases	Fatal Outcome	Calculated Frequency per Thousand Patients
Finland	16	8	7.09
West Germany	15	6	0.38
Switzerland	12	6	0.63
Hungary	3	0	1.21
Jugoslavia	3	2	0.36
Austria	2	2	0.11
Denmark	2	1	1.35
South Africa	1	0	0.10
	54	25 (46%)	0.47

(Anderman et Griffith, 1977).

"Comme les réactions hématologiques causées par la clozapine sont sévères, non prévisibles et trop fréquentes, le "National Board of Health" interdit sa vente et son emploi en Finlande à partir du 28 juillet 1975". (Idänpään, 1977). Cependant, selon Anderman et Griffith (1977), à part l'épidémie en Finlande où la fréquence était 21 fois celle des autres pays, il n'y a pas de preuve que les agranulocytoses causées par la clozapine soient plus fréquentes que celles dues aux phénothiazines.

Griffith conclut : "Notre opinion sur la clozapine est qu'elle est unique parmi les neuroleptiques pour son effet sédatif marqué et rapide sur les agitations psychotiques aiguës. D'un point de vue thérapeutique, il serait regrettable que son utilisation soit limitée ou empêchée par crainte d'effets toxiques possibles sur la moëlle osseuse". (Griffith et Saamal, 1975, cités dans Van Praag, 1976).



## 2. INTERET CLINIQUE DU MODELE

Avant qu'une nouvelle molécule synthétisée ne devienne un médicament vendu en pharmacie, elle fait l'objet de longues études chimiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.

Pour l'approche pré-clinique, la pharmacologie expérimentale dispose de plusieurs étapes de screening.

### 2.1. Screening des neuroleptiques

"Une batterie de tests a été mise au point, lesquels permettent d'analyser une série de paramètres, de sorte que les résultats puissent révéler l'activité neuroleptique d'un produit". (Turner, 1965). (\*)

Parmi ces tests, nous retiendrons entre autres :

- le test palpébral : "Le but de cette épreuve est de mesurer la tendance de l'animal à s'approcher ou non d'un état de repos, précédant le sommeil. Sans toucher les rats, les observateurs évaluent la tendance des animaux à fermer les yeux. On évalue ainsi une dépression du SNC et un effet de relaxation". (Janssen, 1961 cité dans Turner, 1965).

(\*) Les renseignements sur le screening des neuroleptiques sont issus de "Screening Methods in Pharmacology" Turner, 1965.

- le test de l'"open field" : Le sol d'une cage est divisé en carrés. On compte le temps que passe un rat à se nettoyer, se dresser ou déféquer, ainsi que le nombre de déjections fécales et le nombre de carrés parcourus. Les tranquillisants facilitent ces comportements.

- le test de la roue : Selon la méthode de Janssen (1960a), on place des rats sur une baguette de bois de 32 mm de diamètre qui tourne à la vitesse de 5 tours par minute. Les animaux qui restent sur la roue pendant au moins 3 minutes dans deux essais consécutifs sont repris et placés dans des groupes de 5. Après une administration sous-cutanée d'un produit, on les replace sur la baguette à des intervalles de 30, 60, 90, 120 et 150 minutes suivant l'administration. "Si un animal tombe plus d'une fois au cours du test de 3 minutes, le test est considéré comme positif, c'est à dire que l'incoordination motrice est présente".

(Janssen, 1960 cité dans Turner, 1965).

- le test de l'évitement : les rats sont placés dans une cage dont le plancher métallique est source de chocs électriques. Les rats peuvent échapper à ces stimuli en grim pant sur un bloc de bois situé au centre de la cage (réaction d'échappement). Après avoir été conditionnés à répondre de la même manière à l'audition d'un son (buzzer) précédant le choc (réponse d'évitement), les rats reçoivent une dose (I.P) du produit à tester. On note alors si il y a ou non inhibition de la réponse d'évitement. L'inhibition de la réponse conditionnée est une mesure de l'effet tranquilisant et anxiolytique du produit.

- le test de l'antagonisme à l'amphétamine.

- le test de la sédation.



- le test du somersault ou de redressement ("righting reflex").

Ces tests doivent permettre d'écarter une substance inactive ou dont les effets seraient nuisibles, mais ils doivent également détecter des substances intéressantes. Ce dernier objectif ne semble pas toujours atteint, spécialement dans les approches quantitatives. "Dans les screening de médicaments, une approche quantitative conduit au risque de ne pas remarquer une substance potentiellement intéressante parce qu'elle ne produit pas les effets requis dans les procédures utilisées". (Turner, 1965). Cependant la diversité et la multiplicité des épreuves de screening doivent pouvoir remplir leur fonction et répondre aux objectifs de l'approche clinique. "Ces différents tests sont considérés comme étant efficaces, en ce sens qu'ils révèlent le caractère actif ou inactif d'un composé". (Turner, 1965).

## 2.2. Valeur du modèle en tant que test pré-clinique

Face aux procédures de screening (cfr. chap. 3, parag. 2.1), notre modèle a une double valeur : une valeur **prédictive** et une valeur de **complémentarité** :

- La valeur prédictive du modèle pour la clinique est en relation avec le choix des sujets d'expériences : les chiens. Ceux-ci se situent haut placés dans l'échelle phylogénétique des espèces. Cela se traduit par la possibilité de produire des comportements complexes et par une variabilité tant métabolique que comportementale. Par ses caractéristiques, le canidé se rapproche de l'homme, cela constitue un atout important dans l'étude de médicaments utilisables en clinique.

Dans le chapitre 2, nous avons exposé les propriétés pharmacologiques de la clozapine au niveau desquels la plupart des auteurs s'accordent pour affirmer l'absence d'effet sur le système extrapyramidal. Parce que notre modèle a une composante motrice bien développée, il favorise la mise en évidence de tels effets. Si nous en observons chez les chiens en expérience, cela constitue une information importante et cela pose le problème d'une éventuelle apparition de ces symptômes chez l'homme. De plus, dans la mesure où nous notons chez l'homme une hypersalivation, des tremblements, une sédation, de la rigidité, une diminution de la mobilité, ... (cfr. table 2 page 58), il faut que ces symptômes puissent être mis en évidence par notre modèle pour que celui-ci ait une certaine valeur comme test pré-clinique. La liberté du chien en expérience favorise la libre expression de ces différents effets et l'analyse comportementale permet d'en évaluer l'importance.

Enfin, il existe un autre facteur important pour un patient soumis à une médication, c'est son histoire antérieure. (Rushton et Steinberg, 1963 cités dans Abel, 1974; Abel, 1974; Iversen et al., 1977; Simpson, 1978; Branch, 1984). "Les effets d'une substance médicamenteuse doivent être considérés comme interactions entre l'environnement, l'histoire antérieure et le médicament lui-même. Et cela ne peut se résumer en termes de pharmacologie". (Branch, 1984). C'est chez l'homme que ce facteur joue son rôle le plus important à cause du nombre, de la complexité et de la richesse des apprentissages possibles. Notre modèle nous permet de souligner une éventuelle influence de l'histoire expérimentale antérieure et d'en évaluer l'impact sur la performance des chiens.



Cependant, ce modèle de screening ne serait pas valable s'il ne pouvait mettre en exergue un autre paramètre des plus important chez l'homme : la variabilité. Celle-ci existe au niveau comportemental et métabolique, tant sur le plan inter-individuel qu'intra-individuel. (Abel, 1974; Conney, 1974; Iversen, 1977; Simpson, 1978; Branch, 1984; ...). "..., la variabilité dans le métabolisme des médicaments chez différents individus devrait être prise en considération pendant les tests initiaux de médicaments chez l'homme, aussi bien que dans leur emploi répandu en clinique". (Conney, 1974). La liberté du chien en expérience rend son comportement strictement dépendant de l'état de sa motivation interne et de sa perception du milieu. De plus, l'étude détaillée des performances individuelles et l'utilisation du sujet comme son propre contrôle donnent toute son importance à la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle. Notre modèle de conditionnement favorise donc l'expression de la variabilité et permet, à travers l'analyse comportementale, d'en évaluer l'importance.

Ce modèle intègre les exigences du screening : fonction prédictive et renseignements pré-cliniques. Ce modèle a aussi une autre valeur, celle de complément au screening pré-clinique.

- Notre modèle doit sa valeur de complément essentiellement à 3 caractéristiques :

1. Sa complexité : La complexité du modèle est un avantage certain. Chez l'homme, en effet, la prise d'un psychotrope n'est pas automatiquement liée à une cessation d'activité. Le patient doit pouvoir maintenir son action, sa réflexion, ses déplacements.

Ce maintien est essentiel dans le traitement de l'autisme où on recherche une ouverture du patient au monde extérieur. Ceci implique que le SNC puisse assurer au moins ses fonctions habituelles, simples ou complexes. Il est donc important de pouvoir juger de l'influence de psychotropes sur de hautes fonctions du SNC, ce qui est rendu possible dans notre modèle (discrimination spatio-temporelle, discrimination de stimuli, inhibition locomotrice). Notons que ces processus sont largement négligés dans les screening existants.

2. Les sujets de nos expériences constituent également un avantage du modèle. Scott et Fuller (1965) soulignent que l'espèce Canis familiaris est celle qui, avec l'homme, présente la plus grande variabilité individuelle. "Le relâchement de la sélection naturelle chez le chien n'a pas produit un processus continu de dégénérescence mais a plutôt créé une nouvelle condition de balance génétique permettant un degré plus large de variation". (Scott et Fuller, 1965). Par sa résistance et sa longévité, le chien s'avère particulièrement adapté aux études d'apprentissage à long terme. Pour certains aspects, cela autorise des extrapolations moins larges et moins dangereuses entre le chien et l'homme qu'entre le rat et l'homme.

3. L'approche clinique du modèle se justifie par la multiplicité des paramètres étudiés en une seule séance. L'homme, soumis à une thérapie médicamenteuse ressent les effets de façon globale. La modulation pharmacologique interne affecte l'ensemble de l'organisme. L'homme ressent les effets en fonction de son état présent, de son passé, d'un éventuel traitement antérieur avec le médicament, de sa perception du milieu, ... Tous ces paramètres n'agissent pas de façon isolée, ils interagissent. Il est dès lors important d'étudier les effets d'un psychotrope dans une situation qui intègre l'ensemble de ces facteurs.



L'utilisation du chien dans notre modèle peut répondre à cette exigence. Il faut pour cela inventorier le plus complètement possible les comportements complexes de l'animal, susceptibles d'être modifiés sous l'action d'agents pharmacologiques. Ainsi, Norton (cité dans Ban, 1969) fait remarquer que plus une espèce se situe haut placée sur l'échelle évolutive, plus large doit être l'éventail des comportements sur lesquels les effets des produits sont mesurés.

Par la "libre" expression comportementale du sujet en expérience, notre modèle expérimental suit tout à fait la ligne de pensée de cet auteur.

En conclusion, notre modèle paraît répondre aux exigences du screening préclinique par ses capacités prédictives. La complexité du programme et l'utilisation de mammifères évolués justifient la complémentarité de notre modèle. La grande limite de celui-ci est le temps nécessaire pour le conditionnement des chiens (6-10 mois). Cependant, la robustesse et la "plasticité" comportementale du Beagle permettent de mener des études à long terme. Cette propriété vient compenser la "perte de temps" nécessaire au shaping.

Le modèle est de type comportemental, nous ne mesurons en aucun cas les modifications des composantes physiologiques internes induites par le programme de conditionnement ou par le médicament (ex. : rythme cardiaque, pression sanguine, agranulocytose, ...). Néanmoins, certains corrélats cardiographiques et myographiques peuvent être mis en évidence par implantation d'électrodes sous-cutanées et par enregistrement télémétrique.

Cette année, plusieurs chiens ont subis avec succès l'implantation d'électrodes dans la région thoracique. Les premières mesures électro-cardiographiques confirment la fiabilité de la technique d'implantation. Cette nouvelle approche prolongera l'analyse comportementale décrite dans ce chapitre. Elle permettra l'étude des modifications physiologiques produites par le programme de conditionnement ou par le médicament.

DEUXIEME PARTIE :

MATERIEL ET METHODES

RESULTATS ET COMMENTAIRES



**CHAPITRE 4 :**

**Matériel et méthodes**

## X 1. SUJETS D'EXPERIENCES

Sept chiens de race Beagle mâles, âgés de 6 ans (n = 1) et 5 ans (n = 5). Les sujets sont différenciés par le nom attribué. Leurs tailles varient de 33 à 41 cm. Le poids moyen est de 17 kg. La petite taille de ce chien, la stabilité de son tempérament, sa rapidité d'apprentissage, son infatigabilité et sa santé robuste en font un animal de laboratoire parfait (Fitch Daglish.E., Beagles, A Foyles Handbook, 1980). (Andersen.A.C., The beagle as a experimental dog, pp.453, The Iowa State University Press, 1970).

SUJETS		POIDS MOYEN (kg)
Joseph	06.10.1980	14
Kyo	25.09.1981	11
Khalla	04.10.1981	11,5
Keaton	12.11.1981	11,5
Kim	12.11.1981	11,5
Karl	12.11.1981	12,5



1.1. Contention : les animaux sont tenus en animalerie, dans des cages individuelles (1,2 x 0,8 x 1,2 m). Ces cages sont grillagées et permettent les contacts visuels, auditifs et olfactifs. Sous les cages, des plateaux à métabolisme présentant une inclinaison, assurent l'écoulement et l'évacuation de l'urine. Cette caractéristique, combinée à de fréquents nettoyages, assure une parfaite hygiène du local. La nourriture (Cervo Expan) est distribuée quotidiennement (sauf le dimanche) vers 17 heures. La distribution de l'eau est assurée dans chaque cage par un système de pipette. Des soins vétérinaires réguliers et toutes les vaccinations usuelles ont assuré d'excellentes conditions de maintien de notre population.

## 1.2. Histoire expérimentale antérieure

Notre population expérimentale n'est pas tout à fait homogène, suite à l'âge et à l'histoire antérieure différente des individus qui la composent.

Joseph et Jonas ont en effet un an d'expérience supplémentaire par rapport aux autres chiens. Ils ont réalisé du DRL sans stimulus externe.

Les 5 autres chiens (Kyo, Kim, Khalla, Karl, Keaton) ont travaillé dans un programme de simple réponse à un click aléatoire.

Ensuite, les 7 chiens ont été regroupés sur un programme commun de régulation temporelle (avec click négatif entre 3 et 6 secondes et click positif à 9 secondes) sur lequel ils ont travaillé 1 an. Après un repos expérimental de 3 mois, les chiens ont repris ce même programme pour obtenir une stabilisation de performance avant de commencer cette étude.

En commençant ce travail, nous disposons donc de chiens qui étaient déjà conditionnés et bénéficiant tous d'une longue histoire expérimentale antérieure. Ceci leur assure une performance très stable.

## 2. MATERIEL

### 2.1. Description du local OK

A l'entrée du local (5,6 x 3,4 m) se trouve la planche (60 x 50 x 2 cm) fixée au sol. (Une description précise de la planche est donnée plus loin). Le coin du local à gauche de la porte est amputé par la cabine d'observation dont l'accès est extérieur au local (voir fig. 9 page 74). En avant de cette cabine, il y a un évier (60 cm de haut) qui contient une solution désinfectante, utilisée entre les séances pour nettoyer les mictions et les défécations éventuelles.

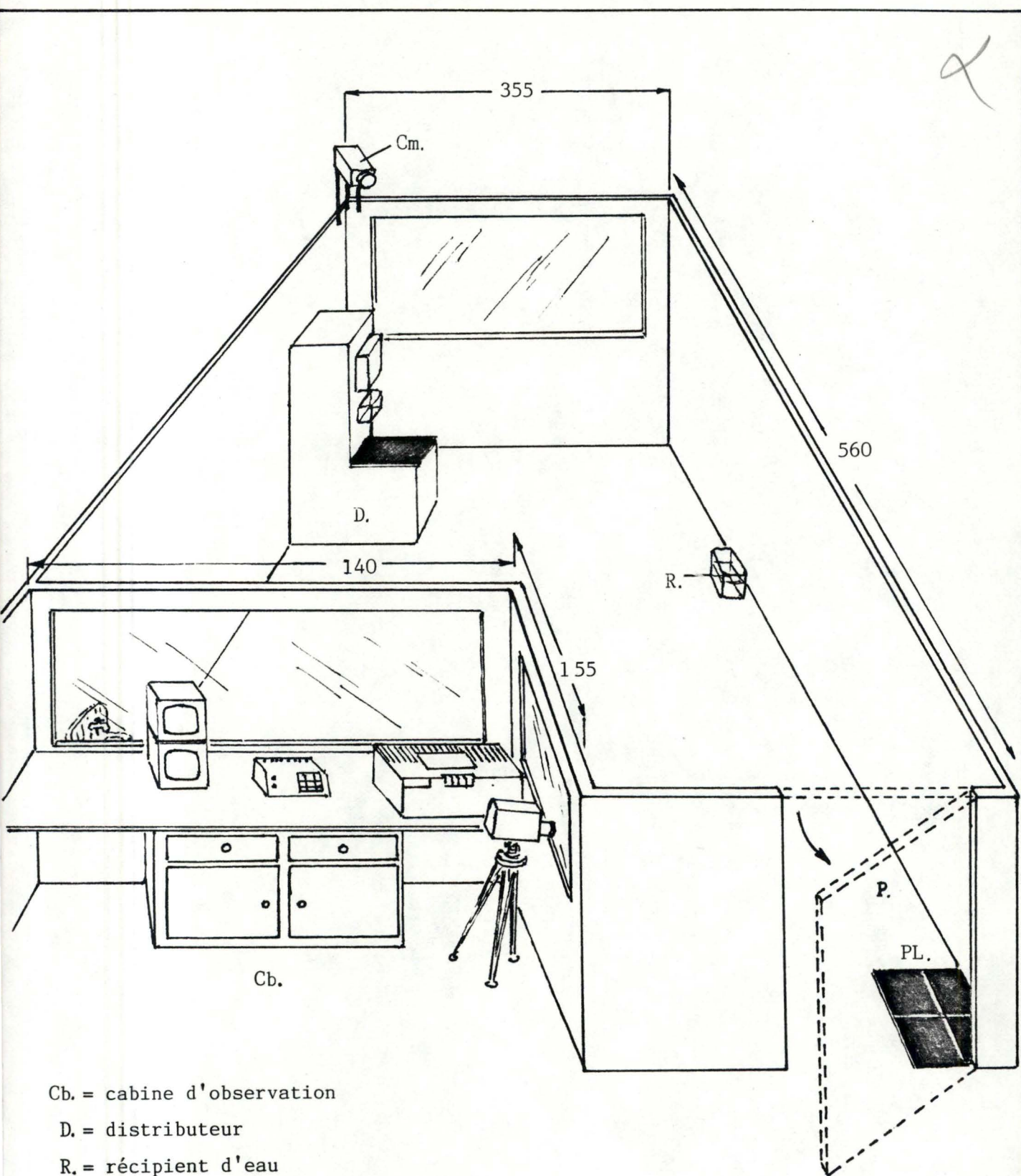
Au-delà de cet évier, à 40 cm du fond se trouve le distributeur de renforcements (50 x 76 x 52 cm). Cette hauteur impose un saut à l'animal pour l'obtention du renforcement. Le mur du fond comporte une fenêtre, à 80 cm de haut, occupant la largeur du local et donnant vue sur l'extérieur.

Les signaux sonores d'expérience (click, buzzer) sont diffusés à partir de deux haut-parleurs inclus dans le plafond, de façon non contingente au distributeur. Pendant les séances, un bol d'eau est placé sur le sol, l'animal est donc libre de se désaltérer.

### 2.2. La planche de maintien OK

Elle (60 x 50 x 2 cm) consiste en une planche de bois recouverte de 4 plaques métalliques auxquelles des fils électriques ont été raccordés, permettant ainsi d'envoyer des stimulations électriques infraliminaires depuis la cabine (adaptations aux futures mesures électrophysiologiques).





Cb. = cabine d'observation

D. = distributeur

R. = récipient d'eau

Cm. = caméra fixe

P. = porte

PL. = planche

Fig 9 = Description du local d'expériences

### 2.3. La cabine d'observation OK

La cabine permet l'isolement de l'expérimentateur. Munie d'une double vitre sans tain pour l'observation directe, elle comporte toutes les commandes des stimuli externes, ainsi que le matériel d'observation et d'enregistrement.

### 2.4. Matériel d'observation et d'enregistrement OK

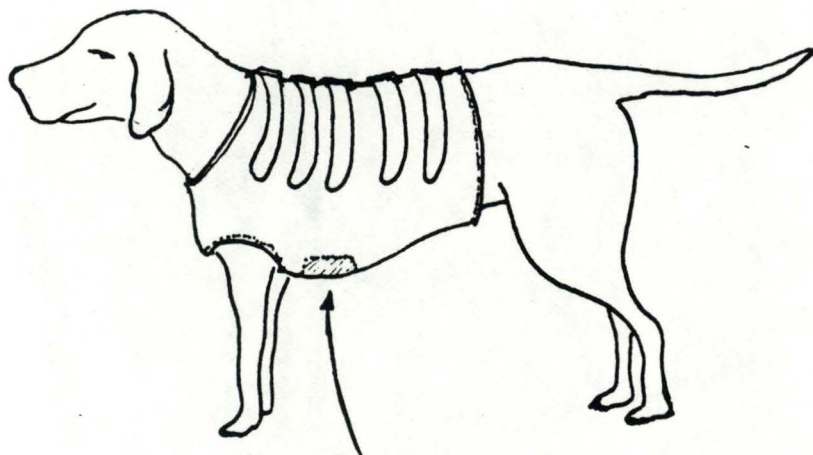
En plus de l'observation directe, nous utilisons deux caméras fixes (ITC IKEGAMI). L'une fournit une vision globale de la pièce, l'autre (placée dans la cabine) filme le chien en position sur planche (voir fig. page ). Les images sont contrôlées sur deux moniteurs (ITC IKEGAMI) et enregistrées au magnétoscope (SONY UMATIC). L'expérimentateur commente ses observations sur une piste son, et les bruits du local (click, buzzer, aboiements, ...) sont reportés sur l'autre piste grâce à un micro fixé au plafond. Cette technique permet l'analyse ultérieure de la séance et libère l'expérimentateur pour ses tâches de commandes et d'observations.

### 2.5. Le manteau OK

Le manteau est fabriqué en toile. Il est conçu pour ne pas gêner les chiens dans leurs mouvements. Il porte ventralement une poche en cuir dans laquelle doit prendre place un émetteur radio. Le manteau se ferme dorsalement à l'aide de bandelettes et de boucles.

(voir figure page suivante).





EMPLACEMENT DE L'EMETTEUR.

### 3. PROGRAMME D'EXPERIENCES

#### 3.1. Plan expérimental

##### A. Programme initial de conditionnement

*miss buzzer*

Le programme de conditionnement utilisé est complexe, dans la mesure où il exige à la fois une discrimination spatiale et une régulation temporelle du comportement.

- discrimination spatiale car le programme exige le positionnement de l'animal en un endroit précis du local : la planche.

- régulation temporelle car le programme exige un ajustement temporel des réponses locomotrices conjugué à une discrimination temporelle de stimuli sonores.

Le conditionnement comprend 2 types d'essais (cfr.fig.10 page 78)

- 1. Sans aléatoire : après 9 secondes de maintien sur planche, un stimulus positif sonore (CS+) (=le click) conditionne le chien à se déplacer et à sauter sur la table du distributeur pour l'obtention du renforcement (=une petite saucisse de viande).

- 2. Avec aléatoire : lors de certains essais, ce même stimulus (=identique sur le plan physique) débute aléatoirement entre la 3ème et la 6ème seconde du délai et le départ en réponse à ce stimulus n'est jamais renforcé (CS-). Dans le cas où le chien est resté sur la planche, il reçoit alors le click à 9 secondes, cette fois comme stimulus positif (amenant le renforcement : CS+).

La présentation du click aléatoire l'est à 2 niveaux : il n'est pas présent systématiquement (auquel cas, il suffirait au chien d'attendre le 2ème click pour répondre), et quand il est présent, il l'est aléatoirement entre 3" et 6".

Ces deux stimuli externes, pourtant identiques d'un point de vue physique, peuvent être différenciés sur le plan de leur positionnement temporel. Ils acquièrent des significations et fonctions différentes dans les rapports qu'ils entretiennent avec l'inhibition.

c.o.d. récompense



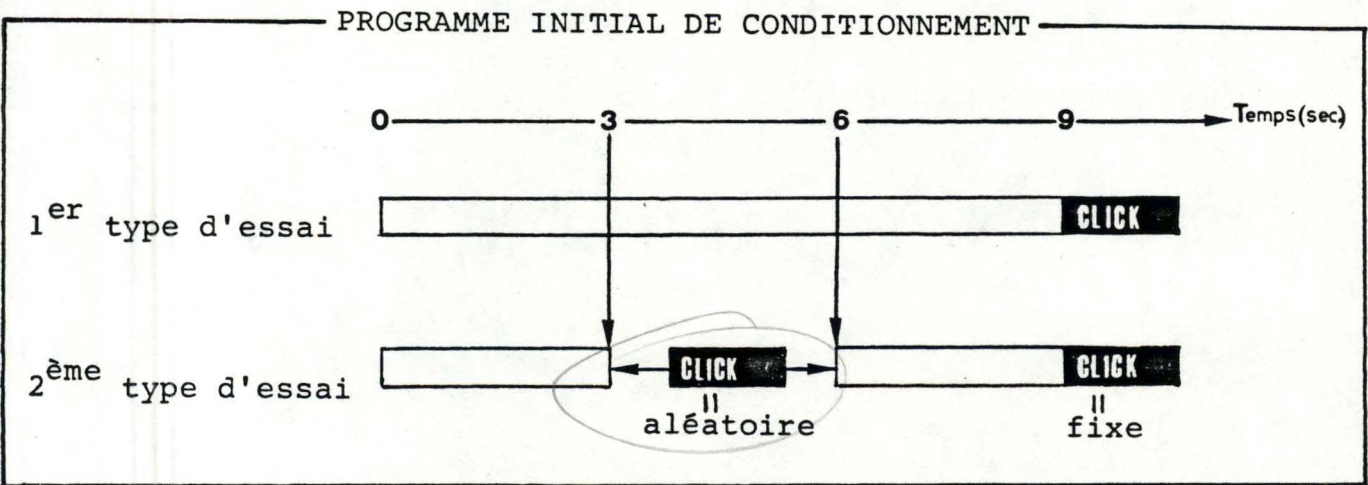


Fig.10

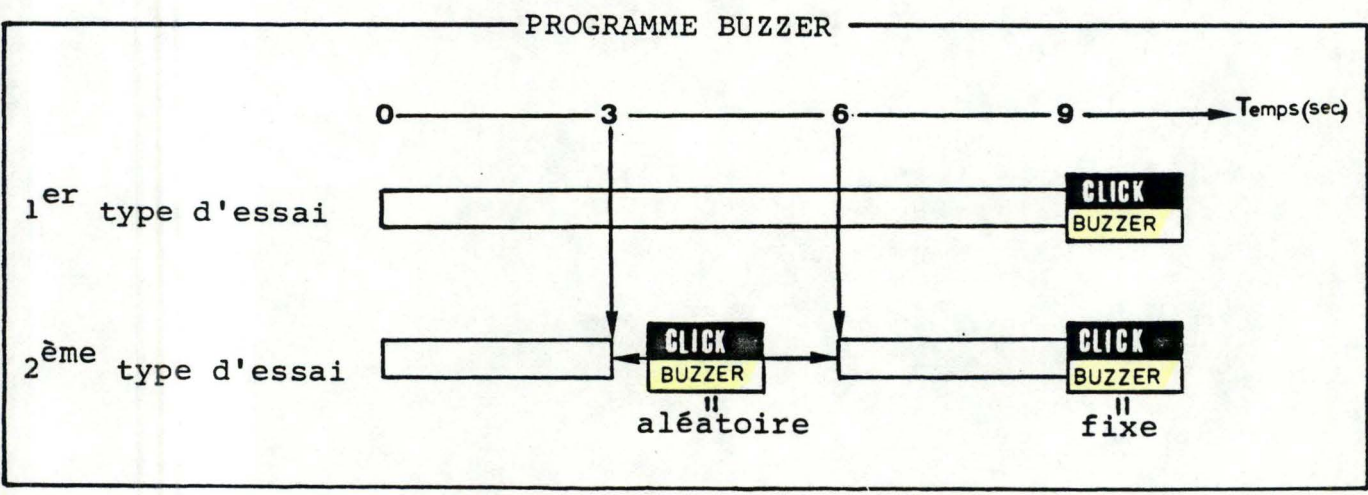


Fig.11

OK B. Programme buzzer (cfr. fig.11 page 78)

Ce programme est le résultat d'une modification du programme initial de conditionnement. Au programme de base, décrit au paragraphe précédent, nous avons ajouté un son aigu à fonction stressante (Buzzer). Dans ce nouveau programme, le buzzer accompagne le click (aléatoire ou fixe) : il commence et finit avec lui.

La seule différence par rapport au programme initial réside dans l'addition au click d'un son de fréquence et d'intensité différente, sans pour autant couvrir le click.

Le but recherché est l'obtention d'une dégradation de la performance via le stress ou l'état d'alerte accentué que le buzzer engendre.

OK C. Tests pharmacologiques OK

Les psychotropes testés sont la clozapine (Leponex<sup>®</sup>) et deux de ses dérivés.

La clozapine a été obtenue sous forme basique, pure, à partir du Laboratoire Sandoz (Wander Division of Sandoz Ltd., Bâle).

Les dérivés de la clozapine ont été synthétisés au "Laboratoire de Pharmacologie" de l'Université de Liège (Delarge J.). Ce laboratoire a synthétisé 6 dérivés sur lesquels le Laboratoire de Pharmacologie de l'U.Lg (Dresse A.) a effectué les screening préliminaires. (Les notes détaillées concernant le screening des 6 dérivés sont reportées en annexe n°1 ).

Le produit (clozapine ou dérivés) est donné oralement. La gellule est préparée à partir du produit pure, sans dilution préalable. La balance analytique utilisée est précise au dixième de mg. La gellule est ensuite insérée dans un morceau de saucisse ( 1,5 cm) afin d'éviter le stress de l'administration.



Le placebo consiste en une gellule de même taille, remplie de talc, administrée de la même manière.

L'étude du produit s'est faite en aigüe et/ou en chronique :

- en aigüe : on étudie les effets du produit 1,4,24,48 et 72 heures après administration orale (justification des doses utilisées et des heures post-administration : voir annexe n°2).
- en chronique : on étudie la performance des chiens soumis à une administration quotidienne de clozapine (justification de la dose et du délai : cfr annexe n°2).

### 3.2. Description d'une séance (cfr. page 81)

Une séance de travail consiste en l'obtention d'un maximum de 8 renforcements, dans un temps limité à 15 minutes. Dès son entrée dans le local, le chien peut accéder au distributeur pour y trouver un morceau de saucisse (=renforcement "gratuit"). Le chien est libre de se mouvoir dans la pièce ou de se positionner sur planche. Cette station sur la planche correspond à une régulation temporelle inhibitrice de la locomotion en vue d'obtenir le renforcement.

La prise du 8ème renforcement détermine le temps total de la séance, si celui-ci n'excède pas 15 minutes. Après la séance, le chien reçoit un dernier morceau de saucisse, donné à la main par l'expérimentateur, et accompagné des renforcements sociaux que constituent la voix et les caresses.

OK

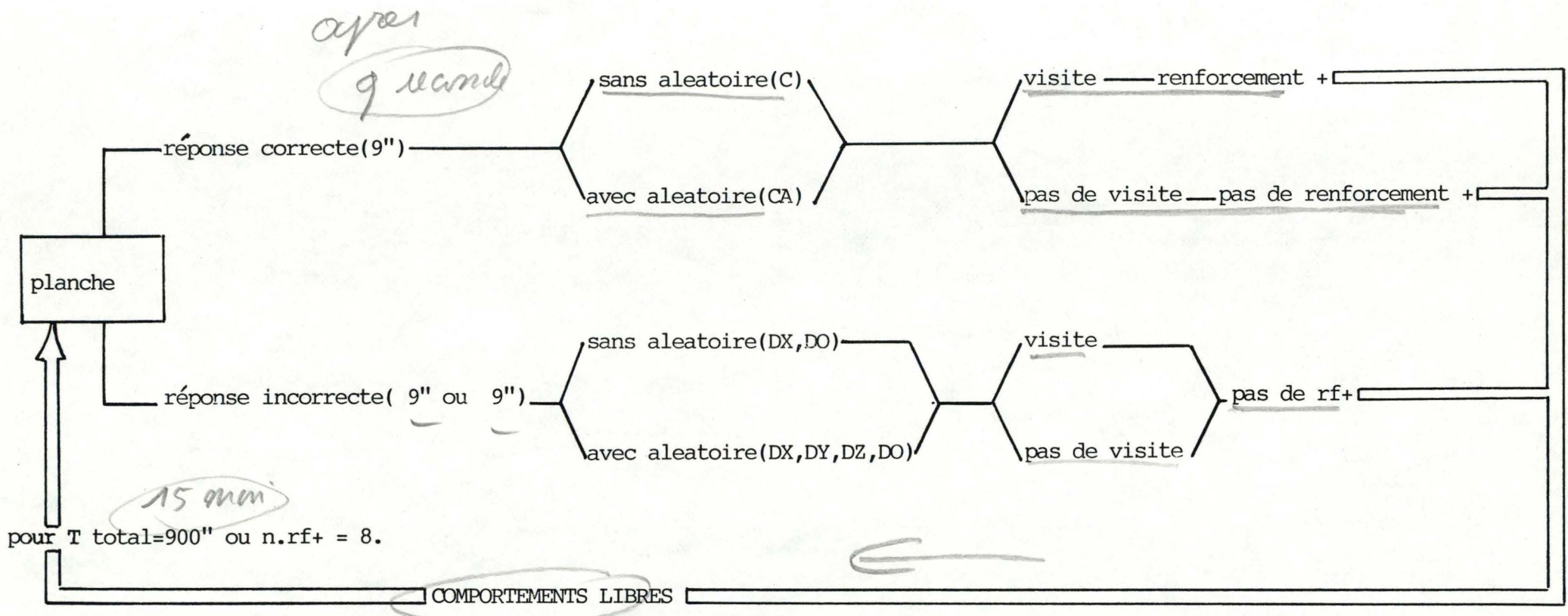


Figure 12 : ORGANIGRAMME D'UNE SEANCE



### 3.3. Déroulement temporel des expériences

#### A. Programme initial de conditionnement

La table 2 décrit la planification temporelle des expériences concernant l'étude de la clozapine et de deux de ses dérivés. Le programme utilisé est le programme initial de conditionnement.

TABLE 2

<u>PRODUIT</u>	<u>MODE</u>	<u>DOSE (mg/kg)</u>	<u>PERIODE (1985-86)</u>
----------------	-------------	---------------------	--------------------------

STABILISATION DE PERFORMANCE : 20 novembre → 15 décembre

CLOZAPINE	<u>AIGÛE</u>	1 4 7 10	<u>16 décembre</u> ↓ <u>24 janvier</u>
CLOZAPINE	<u>CHRONIQUE</u>	4	4 → <u>13 février</u>
<u>Dérivé JDL VI</u>	<u>AIGÛE</u>	7 13 19 <u>7 + acétophthalate</u>	<u>17 février</u> ↓ <u>7 mars</u>
<u>Dérivé JDL V</u>	AIGÛE	5 1 10 20	<u>10 mars</u> ↓ 11 avril

OK ?  
 B. Programme buzzer (du 21/04 au 23/05 1986 )

La planification des séances de ce programme est détaillée à la page 83. Cela consiste en une triple répétition d'une phase de 5 jours. Chaque phase est constituée de séances buzzer avec ou sans clozapine et est séparée des autres phases par 5 jours de stabilisation de performance sur le programme de base. (=séance "contrôle").

Cette répétition des séances buzzer-clozapine nous permet d'étudier une éventuelle habituation du chien aux effets du buzzer et de la clozapine. L'alternance des séances "clozapine-sans clozapine" permet d'isoler plus spécifiquement les effets de la clozapine par rapport à ceux du buzzer.

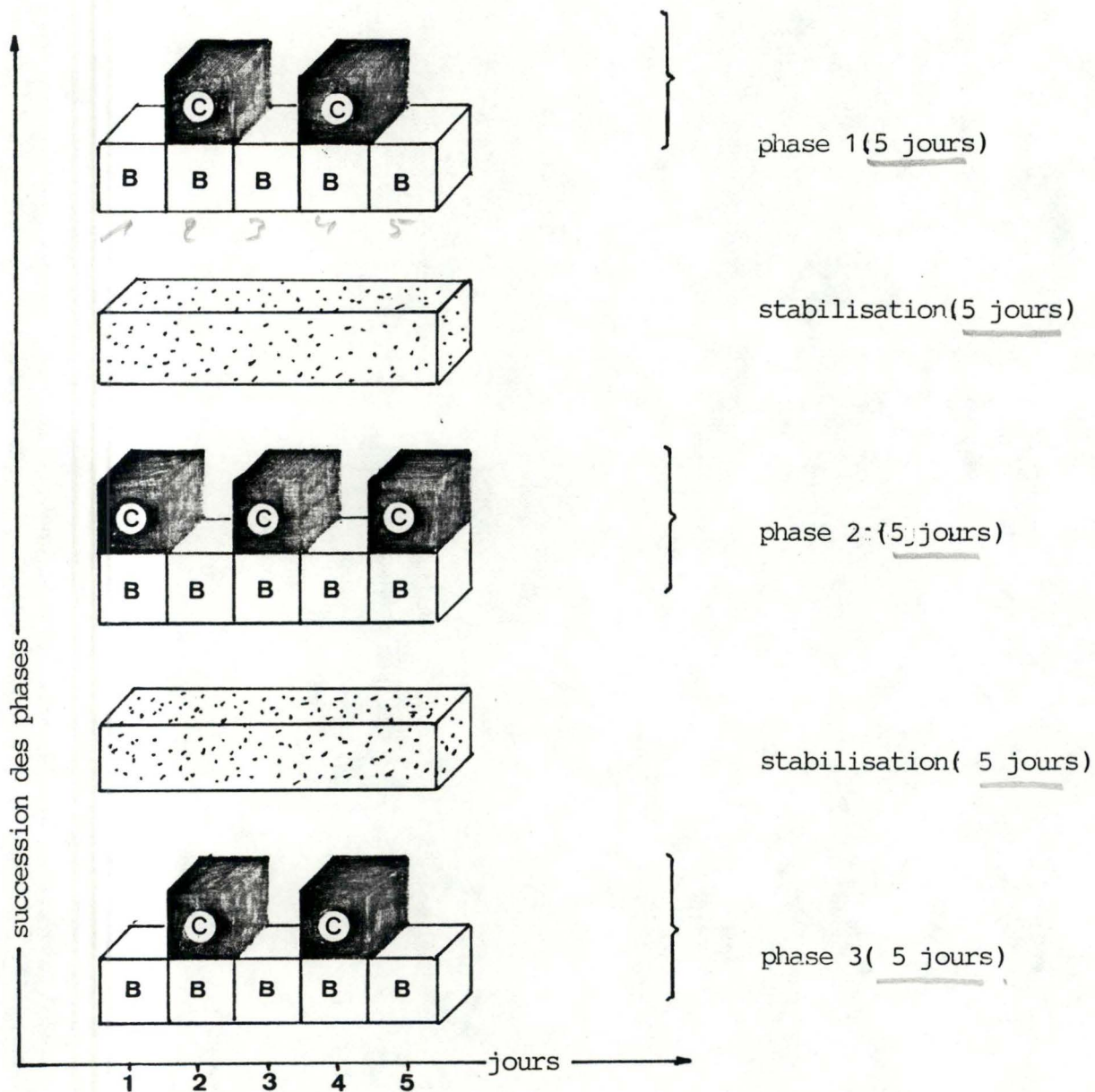
4. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

4.1. Description et définition des mesures

Les mesures effectuées sont de 3 types :

- celles visant à décrire la performance.
- celles étudiant les comportements libres :
  - les comportements libres ayant lieu lors du maintien sur planche : conduites collatérales.
  - les comportements libres se produisant à différents endroits dans la pièce : conduites adjacentes.
- celles visant à décrire les effets physiques et comportementaux du produit.





=programme buzzer.



=séance avec clozapine.



=programme initial de conditionnement (clicks seuls)

#### 4.1.1. Mesures de performance


T.T - temps total de la séance, depuis l'entrée du chien dans le local, jusqu'à la dernière prise du renforcement. *~ 15 min*

T.L - temps libre avant le retour sur planche à chaque essai, la constante minimale du trajet de la planche au distributeur et retour ayant été soustraite = temps passé aux conduites adjacentes.

NRF - nombre de renforcements obtenus : 8 au maximum.

N.R. - nombre total de réponses pour une séance de 15 minutes maximum. *départ avec succès?*

N.E. - nombre total d'erreurs.

types d'erreurs (cfr. fig.14 page 86). 

DX : départ avant le stimulus positif ou le stimulus négatif.

DY : départ au stimulus négatif.

DZ : départ entre le stimulus négatif et le stimulus positif.

DO : départ après le stimulus positif.

C. - réponse correcte pour un essai sans click aléatoire (cfr. fig. 14).

CA. - réponse correcte pour un essai avec click aléatoire (cfr. fig. 14).

P. - simple passage sur planche, sans arrêt.

PA. - station avec pattes antérieures (ou postérieures) en dehors de la planche, les pattes postérieures (ou antérieures) restant sur planche.

Rep. - temps de réponse = moment où le chien quitte la planche.

R. - temps de retour = moment où le chien revient sur planche.

T.R. - taux de réponses : nombre de réponses par minute.

T.I. - temps initial de retour sur planche = temps passé entre l'entrée du chien dans le local et son premier retour sur planche.



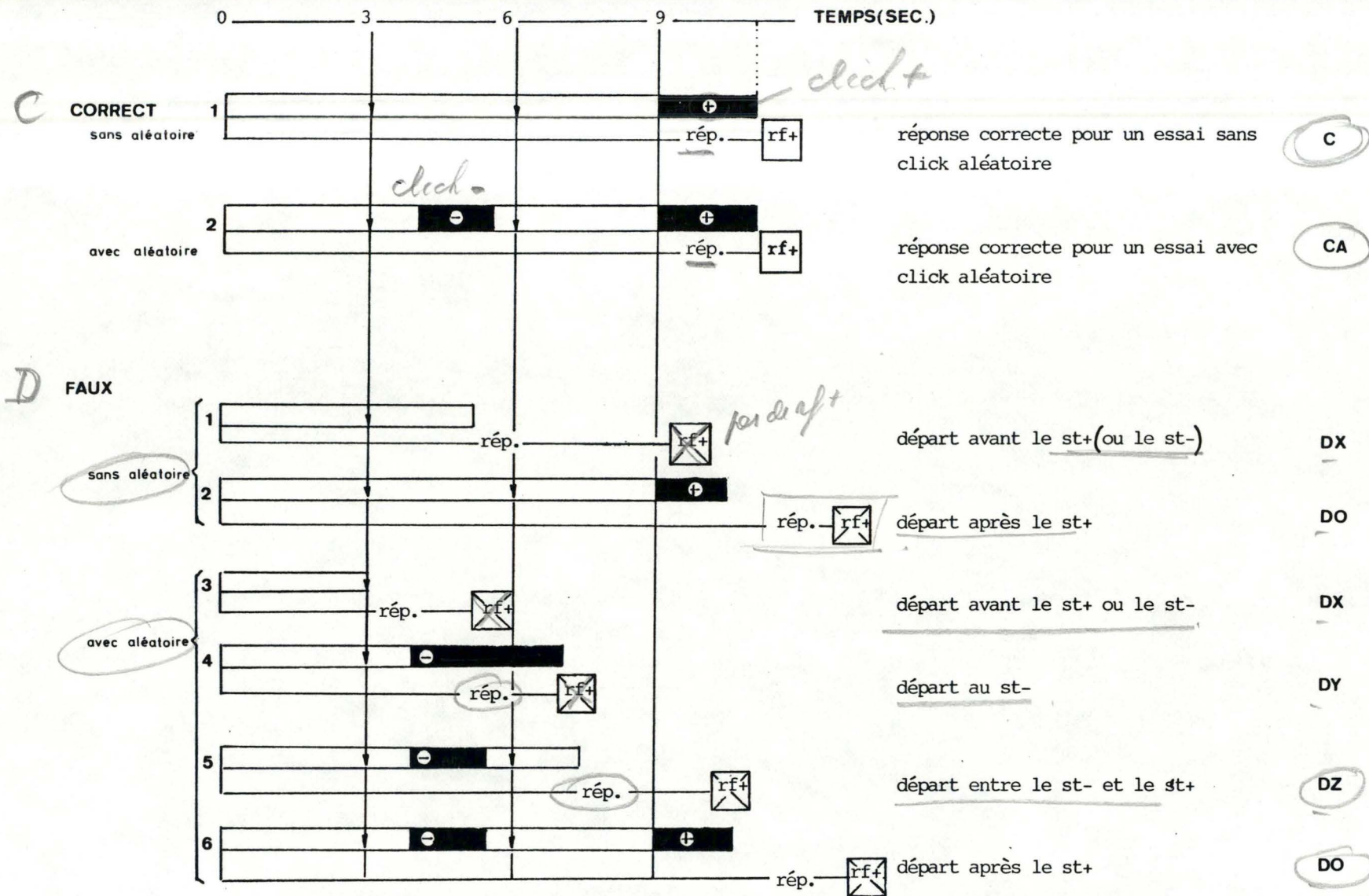


FIG.14 Types de réponses correctes ou incorrectes, en fonction des essais (avec ou sans click aléatoire)

4.1.2. Comportements libres

a) Conduites adjacentes : ces conduites englobent tous les comportements hors planches, excepté le parcours de la planche au distributeur, l'ingestion du morceau de saucisse et le retour. Nous distinguons ainsi 14 comportements que nous définissons préalablement pour standardiser les mesures.

Définitions de ces conduites et symbolisations :

- E - exploration : orientation sélective de la tête lors de l'examen olfactif d'un objet proche.
- M - miction : la miction, chez le chien mâle, s'accomplit en appui sur 3 pattes et levé d'une patte postérieure. (L'émission d'urine a pour fonction le marquage du territoire).
- m - morsure ou mordillement d'un objet. (ex. : table du distributeur, planche, boucle du manteau, ...).
- V - visite supplémentaire : saut sur la table du distributeur, sans passage préalable sur planche.
- S - saut : expression d'une excitation, le saut peut remplir une fonction exploratoire. (ex. : saut à la fenêtre ou à l'évier)
- s - se secouer : agitation du corps et de la tête, avec un mouvement circulaire rapide de celle-ci.
- B - comportement dipsique : prise de boisson avec lapements bruyants caractéristiques et queue basse.
- D - défécation : la défécation se caractérise par une position fixe en flexion postérieure, lors de l'excrétion.
- d - déplacement : simple locomotion sans exploration.
- A - arrêt : blocage de tout comportement locomoteur.
- ab - aboielements : nous regroupons sous cette appellation l'ensemble des vocalisations produites, c'est à dire aboielements, gronde-  
ments, gémissements, ...



- H - conduite hésitante : blocage de tout comportement locomoteur s'accompagnant d'un affaissement du corps avec flexion des pattes postérieures et tension des pattes antérieures. Ce pattern pourrait marquer une compétition entre la poursuite du déplacement et un autre comportement.
- G - se gratter : conduite réflexe dans laquelle l'animal est assis et procède au toilettage à l'aide d'une patte postérieure, frottant à cadence répétée la tête ou les flancs.
- gr - gratter : l'animal gratte quelque chose. (ex. : la planche, le sol, ...).

α b) Conduites collatérales : sous l'appellation de conduites collatérales, nous regroupons l'ensemble des mouvements et les caractéristiques posturales manifestées sur planche lors de l'intervalle d'inhibition.

Ces différentes informations sont codifiées et recueillies dans un protocole subdivisé en 5 lignes par essai : on y distingue respectivement la position sur planche,..... ligne 1  
les mouvements du corps,..... ligne 2  
les mouvements de la tête,..... ligne 3  
les aboiements,..... ligne 4  
les comportements divers..... ligne 5

La position sur planche : la position sur planche est déterminée par l'axe antéro-postérieur du chien mis en rapport avec le grand côté de la planche.

- 1 - oblique avant.(OAv)
- 2 - oblique arrière.(OAr)
- 3 - parallèle avant.(//Av)
- 4 - parallèle arrière.(//Ar)

- 5 - assis. (As)
- 6 - couché. (Cch)
- 7 - départ. (dép)
- 0 - mouvement de changement de position.

#### Les mouvements du corps :

- 0 - pas de mouvements.
- 1 - déplacement latéral.
- 2 - rotation.
- 3 - recul.
- 4 - hésitation avec mouvement.
- 5 - mouvements anormaux :
  - perte d'équilibre
  - rééquilibrage
  - incoordination motrice pat-  
tes avants - arrières
  - tremblements pattes
  - prise d'appui contre le mur  
cfr. parag. 4.1.3.
- 6 - pompage.

#### Les mouvements de la tête :

- 0 - tête plus haute que l'axe du corps et immobile.
  - tête dans l'axe du corps et immobile.
  - tête plus basse que l'axe du corps et immobile.
- 1 - mouvement vertical.
- 2 - mouvement latéral.
- 3 - mouvement de tension vers l'avant.
- 4 - mouvement de demi-cercle, balancement.
- 5 - soupir.
- 6 - le chien se lèche.
- 7 - baillements.



Les aboiements :

- 0 - pas d'aboiement.
- 1 - aboiements.

Les comportements divers :

- 1 - explorations.
- 2 - mictions.
- 3 - défécations.
- 4 - sauts.
- 5 - se secoue.
- 6 - se gratte.
- 7 - gratte quelque chose.
- 8 - baille.
- 9 - mord la planche.
- 0 - rien.

α
4.1.3. Effets comportementaux et physiques du produit

L'observation des effets secondaires de la clozapine prend place non seulement pendant la séance expérimentale, mais également en allant chercher le chien et en le ramenant dans sa cage (mise du manteau et de la laisse, saut, descente des escaliers, déplacements vers le local d'expériences, ...).

Les principaux effets secondaires que nous évaluons sont les suivants :

- Sédation : niveau d'éveil réduit, diminution de l'anticipation lorsque l'expérimentateur s'approche de la cage ou quand on met le manteau au chien, ...
- Salivation : on place une main sous la gueule du chien pour évaluer l'abondance de la bave.

- Tremblement : cela s'évalue quand l'animal est debout ou couché.
- Morsure et grattage stéréotypé.
- Déconnection vis-à-vis de l'environnement : orientation de la tête aux stimuli sonores (click ou autres bruits non contingents à l'expérience), aspect qualitatif et quantitatif des explorations, ...
- Aspect qualitatif et quantitatif des défécations et des mictions.
- Ptosis palpébral : fermeture des paupières.
- Perturbation d'ordre moteur : perte d'équilibre, chute (ex. : lors de la visite au distributeur), incoordination des pattes avants par rapport aux pattes arrières (par exemple en revenant sur planche), difficulté de rester assis, mouvements "mal calculés" (ex. : lors d'une visite au distributeur, sauts au mur, ...), chancelance (elle s'observe quand le chien est immobile).
- Comportements aberrants : tourner en rond, sauter au mur, gratter le sol, mordiller le manteau, ...
- Caractère agressif de l'animal : nervosité, grognements à l'approche de l'expérimentateur, prise de renforcement dans la main de l'expérimentateur, réaction à la laisse, ...

Nous essayerons ainsi d'estimer les effets secondaires dûs à la clozapine et à deux de ses dérivés. Si nous n'en n'avons pas une mesure précise, l'observation et l'analyse comportementale nous permettent d'en avoir une évaluation globale et d'en étudier l'impact sur la performance des chiens en expérience.



#### 4.2. Recueil des données

- Traitement audio-visuel : après l'enregistrement de la séance, nous inscrivons sur cette bande un chronométrage digital (timer Qualec). Ensuite on recopie les comportements adjacents, les temps et les types de réponses, ainsi que les différents commentaires quant au comportement du chien et des effets éventuels du produit (perte d'équilibre, bave, ...). Enfin, la bande vidéo est visionnée avec un défilement lent pour permettre une mesure des comportements sur planche toutes les demi-secondes.
- Organisation du protocole : l'ensemble des informations recueillies au cours d'une séance est reportée sur un protocole (cfr. annexe 5) sous forme de chiffres. Cette codification a été établie au préalable en vue du traitement informatique ultérieur. La majeure partie du protocole est occupée par l'analyse des conduites collatérales. En effet, le délai d'inhibition (= 9 sec.) est divisé en 18 cases (chaque case = 0.5 sec.), pour chaque essai.

#### 4.3. Traitement des résultats

- Utilisation sur le DEC 2060 Digital du Logiciel MLab (An on line modeling laboratory), pour les tracés des graphiques pour les études de la clozapine en aiguë et en chronique (et dérivés).
- Utilisation de VAX - 8600 pour l'analyse des conduites collatérales et adjacentes. Les programmes utilisés ont été réalisés en Fortran par Peeters J.P.
- Utilisation du test T de Student pour les comparaisons de moyennes.

**CHAPITRE 5 :**

**Résultats et commentaires**



## 1. ETUDE DU COMPORTEMENT EN CONTROLE

### 1.1. La performance

Nos sujets d'expérience sont à un haut niveau de performance. Cela se traduit par un nombre d'erreurs relativement faible en contrôle (entre 0 et 2 erreurs par séance) ainsi que par un temps total de séance assez court (entre 2 minutes 30 et 4 minutes). La rapidité de ces séances ne permet pas aux temps libres de prendre de l'importance. Ceci est à l'origine de la difficulté d'analyse des conduites adjacentes en contrôle. Il faut aussi savoir que des temps libres plus importants n'impliquent pas nécessairement une plus grande richesse comportementale.

Les erreurs les plus "fréquentes" sont les DY (réponses au click aléatoire) et les DX proche de la fin du délai d'inhibition. Le taux de réponses normalement observé pour une séance contrôle est de plus ou moins 3 réponses par minute. La distribution temporelle des réponses, caractéristique d'une telle séance est représentée par la figure 1.1.

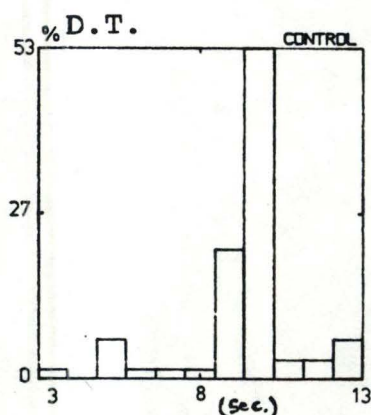


Fig.1.1. :Distribution temporelle des réponses pour une séance contrôle. (D.T.)

## 1.2. Les conduites adjacentes

### 1.2.1. KEATON

La table 1.1. montre la fréquence d'apparition d'un comportement après chaque essai correct ou incorrect. Pour Keaton, le comportement qui suit un essai correct sans click aléatoire (C) est la visite (100%).

Après cette visite, le chien revient sur la planche sans rien faire dans 75% des cas ou il marque l'arrêt dans 11% des cas. Pour un essai réussi avec click aléatoire (CA), la fréquence et les comportements observés sont semblables, cependant ici il n'y a jamais plus de 3 comportements adjacents.

En cas de réponse erronée au click aléatoire (DY), c'est la visite qui est la plus fréquente (93% des cas). Ensuite, contrairement à ce qui se produit en cas de réponse correcte (C ou CA), on observe une fréquence assez importante d'exploration (40%). Cette exploration peut être considérée comme une activité de déplacement. Elle peut également s'expliquer par la "décharge d'excitation". L'exploration interviendrait comme décharge excitatrice suite à la frustration que constitue la non-obtention du renforcement. (chap. 1, parag. 4.1.2.).

Si Keaton répond par un DZ (réponse entre le click aléatoire et le click fixe), c'est encore la visite qui s'observe le plus fréquemment (61%), mais cette fréquence est plus faible que pour le DY (93%). C'est logique puisqu'il ne répond pas au moment même de l'audition de ce click. La fréquence de visite en DZ est d'ailleurs supérieure à celle en DX (37%) puisque pour le DZ le chien vient d'entendre le click aléatoire. Le manque de réafférence sensorielle interrompt le départ du chien vers le distributeur. Ceci est confirmé par la fréquence d'exploration ou de déplacement en tant que premier comportement : le chien a analysé la situation, il explore, se déplace et revient sur la planche sans rien faire dans 89% des cas.



TABLE 1.1.

ETUDE DU TYPE PRINCIPALE DE SEQUENCE COMPORTEMENTALE EN CONTROLE.

KEATON

*correct*  
*click ale**enem.*

Rép.	C	CA	DX	DY	DZ	DO
1 <sup>er</sup>	V 100 %	V 100 %	<i>Vento</i> V 37 % Dépl 37 % PA 25 %	<i>Vento</i> V 93 % Dépl 7 %	V 61 % Dépl 28 % E 11 % <i>explan.</i>	V 38 % Dépl 62 %
2 <sup>em</sup>	rien 75 % Arrêt 11 % E 7 % P,PA 3,5 %	rien 78 % Arrêt 14 % E 7 % PA 3 %	rien 62 %  E 38 %	rien 60 %  E 40 %	rien 89 %  M 11 %	rien 100 %
3 <sup>em</sup>	rien 89 % miction 7 % Arrêt 3,5 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %
4 <sup>em</sup>	rien 97 % E 3,5 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %
5 <sup>em</sup>	rien 97 % S 3,5 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %

En cas de dépassement du délai (DO), Keaton ne fait sa visite que dans 38% des cas. La plupart des DO sont suivis par un déplacement du chien dans le local (62%). Cette faible fréquence de visite, comparable à celle obtenue en DX, est compréhensible en ce sens que le chien a entendu au moins un click, si pas deux, et que le temps écoulé est plus grand que pour le DZ. L'absence de réafférence sensorielle est double, à la fois sonore et sensorielle.

De même en cas de DX, l'absence du click, élément associatif entre la planche et le renforcement, peut justifier le faible nombre de visites. Par contre, on y observe des PA dans 25% des cas. Cette réponse "incomplète" serait une conduite d'anticipation qui, suite à la non confirmation du stimulus attendu, déboucherait sur une activité d'exploration avec une fréquence élevée (38%) en tant que 2ème comportement. Les théories de la "frustration" ou de la "désinhibition" (chap. 1, parag. 4.1.1.) peuvent également expliquer cette fréquence plus élevée d'exploration.

### 1.2.2. KHALLA

Après une réponse correcte (C et CA), la visite constitue le comportement le plus fréquent. (cfr. table 1.2.). C'est également le comportement qui apparaît le plus souvent suite à une erreur. Cependant, ces derniers chiffres ne sont pas à prendre trop en considération à cause du petit nombre d'erreurs (1 DX, 1 DY, aucun DZ, 1 DO).

A l'opposé de Keaton, Khalla s'adonne souvent à une deuxième activité après sa visite (exploration dans 65% des cas). Pour Khalla, il s'agit le plus souvent d'une exploration sur le distributeur lui-même. Après celle-ci, il mord le haut du distributeur dans 15% des cas ou il revient sur planche en faisant un détour (5% de déplacement).



## ETUDE DU TYPE PRINCIPALE DE SEQUENCE COMPORTEMENTALE EN CONTROLE.

## KHALLA

Rép.	C	CA	DX (1)	DY (1)	DZ (0)	DO (1)
1 <sup>er</sup>	V 100 %	V 100 %	V 100 %	V 100 %		V 100 %
2 <sup>em</sup>	E 65 % rien 30 % mordre 5 %	E 65 % rien 30 % arrêt 5 %	rien 100 %	E 100 %		rien 100 %
3 <sup>em</sup>	rien 70 % mordre 15 % E P 5 % PA	rien 95 % Dépl 5 %	rien 100 %	P 100 %		rien 100 %
4 <sup>em</sup>	rien 95 % E 5 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %		rien 100 %
5 <sup>em</sup>	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %	rien 100 %		rien 100 %

Cette haute fréquence d'exploration en tant que 2ème comportement consécutif à la réponse correcte consiste peut-être en une activité superstitieuse en ce sens que pour Khalla, cette conduite adjacente serait en relation positive avec l'obtention du renforcement. (cfr. chap. 1 : "loi de l'effet" de Wilson).

Le 3ème comportement en cas de réponse correcte (mordillement du haut du distributeur) se justifie par sa fonction de décharge d'excitation. Cette hypothèse est appuyée par le fait que ces mordillements sont parfois très violents et que sur planche, Khalla maintient son inhibition très activement.

Comme pour Keaton, la fréquence des conduites adjacentes chute très vite après le 3ème comportement.

### 1.2.3. KIM

Pas de changement en ce qui concerne le comportement consécutif à la réussite. Par contre, Kim explore plus souvent que Keaton après la visite. A la différence de Khalla, cette exploration ne se fait pas systématiquement sur le distributeur, mais elle a lieu en des endroits plus épars dans le local (coin de la cabine, pied du distributeur, ...) où il effectue éventuellement une miction (6% et 8%).

Pour Kim, le DX n'est jamais suivi de visite, mais bien d'un PA (75%) ou d'une exploration (25%). Ces nombreux PA résultent d'une anticipation de la réponse puisque le chien ne quitte pas complètement la planche. Kim semble posséder de meilleures capacités d'inhibition que Keaton. En effet, après un DX ou un DY, Keaton répond par une visite dans respectivement 37% et 93% des cas, contre 0% et 67% pour Kim. Ceci est d'autant plus vrai que les nombreux PA peuvent constituer une source supplémentaire de visite en DY (= erreur de discrimination spatiale).





Lors d'un DZ, on observe 2 séquences (V.E.M. et V.E.), mais les chiffres sont peu fiables à cause de la faible proportion de ce genre d'erreurs. Pour les DO, ce n'est pas la visite qui est la conduite la plus fréquente. Ceci ressemble à ce qu'on trouve chez Keaton (voir commentaires chez Keaton).

#### 1.2.4. KARL

Par rapport aux 3 chiens précédents, Karl est celui qui présente le moins de conduites adjacentes, tant après une réponse correcte qu'après une erreur. Il est le seul sujet pour lequel il n'y a pas de 3ème conduite. De même pour le 2ème comportement suivant la visite, il présente le plus haut pourcentage (86%) d'absence de conduite adjacente.

En ce qui concerne les erreurs, les DX et les DZ ne sont jamais suivis de visite et il n'y a pas de comportement secondaire pour les 4 types d'erreurs. Il semble que les erreurs, pourtant peu nombreuses, proviennent d'une difficulté au niveau de la régulation temporelle plutôt qu'au niveau de l'inhibition. Il faut savoir que c'est le seul chien qui aboie de façon intensive non seulement sur la planche mais aussi dans tout le local. Ces aboiements fréquents peuvent assurer une fonction de décharge d'excitation qui dès lors ne nécessite plus l'intervention de conduites adjacentes supplémentaires. Les comportements observés suite à un DY appuient cette hypothèse. Après un DY, Karl fait toujours sa visite, ce qui tend à prouver qu'il n'intègre pas son erreur de régulation temporelle. Ensuite, il n'y a aucune autre conduite adjacente. Les aboiements suffisent donc à compenser les mécanismes inhibiteurs en cours pendant le délai. Cependant, le petit nombre d'erreurs limite largement nos explications.





### 1.2.5. JOSEPH

La table 1.5. révèle une richesse comportementale plus importante pour Joseph. Il est le seul à présenter 5 comportements différents consécutifs à une réponse.

Après une réponse correcte, suivie de visite, Joseph revient directement sur la planche dans la plupart des cas (50% et 60%) ou s'adonne à l'exploration (21% et 16%). Comme pour Kim, le 3ème comportement le plus fréquent est la miction (14% et 6%).

Les réponses en DX ou en DO sont caractérisées par le petit nombre de visites (respectivement 20% et 0%). Ceci concorde avec ce qui a été dit précédemment sur ces deux types d'erreurs : le chien intégrerait plus facilement la situation d'un DX ou d'un DO plutôt que d'un DY. Les explorations, mictions et déplacements enregistrés comme premiers comportements pourraient alors être considérés comme des activités de déplacement à la suite desquelles Joseph revient rapidement sur la planche (fréquence d'une 3ème conduite adjacente = 0%).

Comparativement au DX et au DO, le DZ s'accompagne rarement d'une visite (4.7%), mais on observe ici une plus grande séquence comportementale que pour les 2 premiers types d'erreurs. Ainsi pour la 5ème conduite adjacente, on enregistre encore des explorations (20%) et des visites (20%).

La séquence comportementale suivant un DY est très similaire sur le plan quantitatif à celle qui suit un DZ. En effet, nous ne retrouvons pas cette diversité comportementale à partir du 2ème comportement consécutif au DX ou au DO. IL faut rappeler que, avant de travailler sur ce programme, Joseph a fait de la régulation temporelle pure, sans stimulus externe (DRL).



## ETUDE DU TYPE PRINCIPALE DE SEQUENCE COMPORTEMENTALE EN CONTROLE.

JOSEPH

Rep.	C	CA	DX	DY	DZ	DO
1 <sup>er</sup>	V 100 %	V 100 %	V 20 % E 20 % M 20 % Dépl 20 % PA 20 %	V 83 % E 17 %	V 4,7% E 33 % Dépl 33 % PA 24 % Arrêt 4,7%	E 50 % PA 25 % Arrêt 25 %
2 <sup>em</sup>	rien 50 % E 21 % Arrêt 8 % P 4 % M 3 % secoue 15 %	rien 60 % E 16 % Arrêt 20 % secoue 4 %	rien 20 % E 60 % Dépl 20 %	rien 50 % E 22 % Arrêt 11 % PA 11 % D 6 %	rien 20 % E 50 % PA 7 % M 20 %	rien 50 % E 25 % M 25 %
3 <sup>em</sup>	rien 77 % M 14 % E 6 % Arrêt 3 %	rien 86 % M 6 % E 3 % secoue 5 %	rien 100 %	rien 72 % M 5,5 % V 17 % Arrêt 5,5 %	rien 50 % E 15 % E 15 % Arrêt 20 %	rien 100 %
4 <sup>em</sup>	rien 97 % PA 3 %	rien 97 % V 3 %	rien 100 %	rien 78 % E 17 % V 5,5%	rien 60 % E 20 % V 20 %	rien 100 %
5 <sup>em</sup>	rien 100 %	rien 97 % Arrêt 3 %	rien 100 %	rien 78 % PA 17 % Arrêt 5,5 %	rien 60 % E 20 % V 20 %	rien 100 %

Cette histoire expérimentale antérieure semble s'atténuer puisque ce chien est aussi sensible que les autres au click aléatoire. Cela se traduit par une haute fréquence de visites lors d'un DY (83% de visites). Par contre, lors des DX, DZ et DO, les visites sont peu fréquentes, ou absentes. Au niveau de la 2ème conduite adjacente, on observe beaucoup d'activité surtout après les réponses incorrectes. Ceci est spécialement vrai pour les DY et les DZ où on enregistre encore des conduites adjacentes avec une fréquence allant de 22% à 40%. Ces conduites semblent donc être nécessaires lorsque la réponse est incorrecte. On peut les considérer comme des activités de déplacement venant réajuster l'équilibre "excitation-inhibition" perturbé par la non-obtention du renforcement.

En plus de la diversité comportementale, Joseph se caractérise par des PA plus nombreux et par des visites au 3ème, 4ème et 5ème niveau comportemental consécutif à une réponse. Cependant ces visites et ces stations incorrectes sur planche apparaissent de façon dispersée, rendant impossible toute interprétation.

En conclusion, nous n'enregistrons qu'une seule fréquence de conduite adjacente commune à tous les chiens, c'est la visite après une réponse correcte, avec ou sans click aléatoire (100% de visites). Pour les autres comportements, la diversité est de rigueur. Les chiffres sont d'autant plus difficiles à interpréter que certains chiens ne font pratiquement pas d'erreur. Cependant, lorsque les erreurs sont suffisamment nombreuses pour en permettre une analyse plus fiable, on observe généralement plus de conduites adjacentes (au 2ème et 3ème niveau) que lorsque l'essai est réussi.



Un chien est particulièrement typique sur ce plan là : Joseph. La haute fréquence des conduites adjacentes consécutives à l'erreur confirme l'hypothèse qu'elles ont un rôle actif dans la dynamique de l'équilibre "excitation-inhibition". De plus, l'observation comportementale nous a permis de voir que certaines conduites adjacentes correspondaient tout à fait à des activités de déplacement. Cette analyse correspond bien à 4 chiens.

Un chien va dans le sens contraire à cette interprétation : Karl. Très actif, il est le seul qui aboie intensément dans tout le local. Ses aboiements peuvent en grande partie assurer la libération d'énergie accumulée lors du délai d'inhibition, cela expliquerait l'absence d'autres conduites adjacentes chez ce sujet.

### 1.3. Les conduites collatérales

Dans les conduites collatérales, nous regroupons l'ensemble des comportements produits sur la planche pendant le délai d'inhibition. Les différences individuelles sont telles, au niveau de ces conduites, qu'une analyse de groupe perd toute signification. De plus, l'observation des sujets en expérience nous a amené à cerner et à privilégier certains comportements plutôt que d'autres, et ce pour chaque chien. Cependant notre approche individuelle devrait nous permettre d'évaluer au niveau du groupe, d'une part, l'impact de ces conduites sur la performance, d'autre part, l'effet de la clozapine et dérivés sur ces comportements.

Rappelons que le protocole expérimental (voir chap. 4, page 92 ) divise l'intervalle d'inhibition locomotrice en 18 cases de 0.5 secondes à l'intérieur desquelles ont lieu 90 mesures : position du corps sur la planche, mouvements du corps, mouvements de la tête, aboiements, divers.

1.3.1. KEATON : Durant l'intervalle d'inhibition, Keaton se maintient dans la grande majorité des cas en position oblique arrière. Pendant ce délai, il n'exécute aucun comportement d'exploration, de miction, se gratter, gratter quelque chose, etc... (cfr. chap.4). Par contre il émet des aboiements assez puissants qui provoquent des tressaillements de tout le corps et des déplacements latéraux sur la planche. Les vocalisations sont donc responsables des deux autres conduites collatérales, et c'est sur ce comportement particulier que nous focalisons notre analyse.

Pour l'ensemble des séances contrôles analysées, Keaton répond correctement 72 fois et incorrectement 32 fois. Quand on analyse de plus près les aboiements, on remarque que le chien ne commence à aboyer que 1.5 à 2 sec. après qu'il ait pris position sur la planche (dans 99 cas sur 104). Les premiers aboiements du chien durent généralement 1 à 2 sec., ensuite ils se succèdent et sont plus ou moins brefs (entre 0.5 et 1.5 sec.), séparés par des intervalles de même ordre de grandeur. Cependant, on n'observe aucune séquence comportementale particulièrement plus fréquente qui soit en corrélation avec l'obtention du renforcement (en C ou CA). Dès lors que nous ne trouvons aucune séquence comportementale plus fréquente, il semble qu'il faille considérer que ces conduites n'ont pas (ou peu) de rôle dans la régulation temporelle.



ESSAIS SANS CLICK ALEATOIRE TABLE 1.6.

KEATON COMPOTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T. = 35 ) .																		
N.O	0	0	1	9	23	24	16	10	15	16	17	16	17	19	19	13	14	23
%	0	0	3	26	26	69	45	29	43	46	49	46	49	54	54	28	40	66
	0Sec						3Sec	-					6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde).

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = aboiements

ESSAIS AVEC CLICK ALEATOIRE TABLE 1.7.

KEATON COMPOTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T. = 37 ) .																		
N.O	0	0	2	18	21	22	13	15	26	25	25	20	18	14	22	16	19	21
%	0	0	6	48	56	55	55	40	70	67	67	54	48	37	59	43	51	56
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde)

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = aboiements

TABLES 1.6. et 1.7. : Description quantitative de la conduite collatérale analysée chez KEATON.

Ceci est appuyé par le fait qu'en cas de dépassement de délai (DO), la fréquence d'aboiement est tout aussi importante et diversifiée qu'en cas de réponse correcte. De plus, que Keaton commence à aboyer à la 1ère ou à la 4ème sec., n'est pas plus en relation avec une réponse correcte qu'avec une réponse fausse.

La diversité des séquences comportementales observée chez Keaton s'oppose donc à leur rôle de médiateur principal de la régulation temporelle.

Si maintenant nous faisons une analyse quantitative des aboiements dans la période du click aléatoire (entre 3 et 6.5 sec.), on observe une plus grande fréquence d'aboiements quand il y a un click aléatoire. (voir tables 1.6. et 1.7. ). Cette augmentation d'activité lors d'essais CA peut se justifier par le fait qu'au moment du click aléatoire, le chien sort ou ne sort pas de planche. La sortie de planche marque la levée de l'inhibition, tandis que rester sur planche constitue une inhibition active entraînant une accumulation d'énergie. En aboyant plus fréquemment en réponse au CA qu'il ne le fait sans CA, Keaton se libère de cette énergie "excédentaire". Cette observation démontre ainsi que le caractère actif de l'inhibition peut être particulièrement mis en évidence au moment du click aléatoire.

Pour ce qui est du reste du délai, les fréquences d'aboiements sont semblables pour les deux types d'essais. Dans la mesure où aucune séquence comportementale n'est observée, il semble donc que les vocalisations de Keaton soient plus à considérer comme une décharge d'excitation. Le comportement de Keaton corrobore la thèse de Richelle et Lejeune (1980), qui considèrent les conduites collatérales comme une libération de la surcharge d'inhibition accumulée.



**ESSAIS SANS CLICK ALEATOIRE TABLE 1.8.**

KHALLA																		
COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.= 47 ) .																		
N.O	0	2	7	14	14	17	26	30	28	28	35	35	33	33	34	37	35	33
%	0	4	15	30	30	36	55	63	59	59	74	74	70	70	72	78	74	70
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde).

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements du corps (pompage)

**ESSAIS AVEC CLICK ALEATOIRE TABLE 1.9.**

KHALLA																		
COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.= 49 ) .																		
N.C	0	1	9	7	16	17	25	26	33	35	41	45	40	40	39	39	43	36
%	0	2	18	14	32	34	51	53	67	71	84	92	82	82	80	80	88	73
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde)

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements du corps (pompage)

TABLES 1.8. et 1.9. : Description quantitative des conduites collatérales analysées chez KHALLA.

1.3.2. KHALLA : Khalla, tout comme Keaton, est un chien très actif sur la planche. Cependant ses vocalisations se limitent à des gémissements, il n'aboie jamais. Il se met le plus souvent en position parallèle avant. Pendant le délai il change rarement de position. Lorsqu'il est en position oblique avant (OAv), Khalla se déplace latéralement ou par rotation pour se remettre en //Av, ceci endéans les 6 premières sec. du délai.

Khalla commet très peu d'erreurs en contrôle (8 erreurs pour 96 réponses correctes), ce qui limite considérablement nos interprétations du comportement de ce chien en cas de réponse incorrecte.

Comme pour Keaton, on observe aucune séquence plus fréquente qu'une autre, que ce soit en C ou en CA. Les mouvements les plus nombreux chez Khalla sont les pompages (corps), les rotations et les mouvements en demi-cercle de la tête.

Les mouvements de la tête sont observés de façon très dispersée pendant les 9 sec. Par contre les pompages sont d'autant plus fréquents qu'on approche du click fixe. (voir tables 1.8, 1.9).

Nous observons ainsi, à partir de la 4ème sec., une augmentation de l'activité (en l'occurrence des pompages) pour les essais avec le click aléatoire. Pour le reste du délai, les pourcentages observés sont semblables pour les 2 types d'essais. La première demi-seconde correspond à la prise de position du chien sur la planche. Ensuite Khalla fait des mouvements de la tête, et progressivement apparaissent les pompages qui sont présents avec un pourcentage important jusqu'à la fin du délai.

Une autre caractéristique des conduites collatérales de Khalla est leur intensité. En effet, on a pu remarquer, particulièrement lors de certains essais, que l'intensité des comportements augmentait pendant l'écoulement des 9 sec., sans que cela soit systématique. On pourrait se demander si la séquence comportementale ne consiste pas en des mouvements de la tête pendant les premières sec., suivis par des pompages pour le reste du délai d'inhibition.



De même, l'intensité croissante des comportements sur planche peut faire penser à l'intervention d'un mécanisme à base d'indices proprioceptifs. Selon l'hypothèse de Sherrington (1906, cité dans Richelle, 1973), la position du corps dans l'espace et la position relative des parties du corps, les mouvements, les forces d'extension, de tension musculaire et la pression physique renseigneraient l'organisme sur l'état de tension musculaire corrélatif de l'expérience temporelle. (chap. 1, parag. 2.2.). Cependant, on observe certains essais pour lesquels les mouvements de tête occupent presque l'entièreté des 9 sec., tandis que les pompages y sont fortement réduits ou absents, alors que la réponse émise pour ces essais est tout à fait correcte. De plus, dans la séquence comportementale d'essais ayant conduit à l'erreur, on observe tout aussi bien des pompages en fin de délai que dans les premières sec. Ceci peut aller à l'encontre de l'hypothèse du rôle des conduites collatérales en tant que médiateur de la régulation temporelle. Par contre, cela est en faveur du rôle de ces conduites dans la décharge de l'excitation. Un argument en faveur de cette dernière hypothèse est l'augmentation d'activité lors des essais avec le click aléatoire. La non réponse de Khalla à ce stimulus prolonge l'inhibition et les comportements observés démontrent non seulement la caractère actif de celle-ci, mais mettent en exergue le rôle de ces conduites (ex. : pompages) dans la décharge d'excitation.

1.3.3. KARL : Karl occupe la position oblique avant. Dans quelques cas, il est en //A, mais il change alors de position au cours des 9 sec. pour se positionner en OA. Tout comme Keaton, Karl émet des aboiements assez violents sur la planche. Ces aboiements provoquent des mouvements de recul jusqu'au coin du mur. Ces mouvements de recul ont lieu pour la plupart entre 2.5 et 4.5 sec. (dans 96 cas sur 103). Comme pour Keaton, ce sont ces aboiements qui sont à l'origine des autres conduites observées sur la planche, c'est donc sur elles que nous portons notre attention.

ESSAIS SANS CLICK ALEATOIRE TABLE 1.10.

KARL COMPOTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.= 43 ).																		
N.O	8	5	3	7	16	23	18	13	13	13	14	10	13	16	13	8	11	4
%	19	12	7	16	37	53	42	30	30	30	32	23	30	37	30	18	25	9
	0Sec						3Sec	-					6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde).

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = aboiements

ESSAIS AVEC CLICK ALEATOIRE TABLE 1.11.

KARL COMPOTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.= 45 ).																		
N.O	14	1	2	8	15	25	25	15	8	19	12	13	11	8	10	18	18	13
%	31	2	4	18	33	55	55	33	18	42	27	29	24	18	22	40	40	29
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde)

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = aboiements

TABLES 1.10 et 1.11.: Description quantitative de la conduite collatérale analysée chez KARL.



Pour Karl, comme pour les chiens précédents, la diversité des séquences comportementales est frappante. Même en analysant séparément la ligne du protocole qui concerne les aboiements, on ne retrouve qu'une seule fois une séquence qui se répète une fois.

Malgré cette variabilité, nous observons quelques comportements particuliers. Pour venir sur la planche, Karl fait une rotation ou un déplacement latéral du corps. Ces mouvements sont rapides (1sec.) et sont accompagnés ou non de brefs aboiements.

Ensuite, dans 78 cas sur 102, Karl n'aboie plus avant la 2ème sec. Les premiers aboiements provoquent le recul du chien sur la planche. Ensuite, ces vocalisations se succèdent avec des "pauses" légèrement plus longues que pour Keaton.

De cette première analyse nous pourrions dégager une séquence type jouant un rôle dans la régulation temporelle. Cependant, une analyse plus détaillée des erreurs nous montre que la présence de cette "séquence" ne suffit pas à garantir l'exactitude de la réponse. Ainsi, pour un total de 45 erreurs, les aboiements apparaissent 14 fois de la même façon que pour une séquence de réponse correcte. De même, dans 6 cas de réponses incorrectes (pour un total de 88 réponses correctes), Karl n'aboie pas avant la 4ème sec. (4 cas) ou la 5ème sec. (dans 2 cas). Ces quelques observations vont à l'encontre de l'hypothèse de la "chaîne comportementale". (voir chap. 1, parag. 4.2.1.).

Si nous réalisons une analyse plus quantitative pour les réponses correctes (voir tables 1.10 et 1.11.), nous voyons que la répartition des aboiements est assez uniforme sauf pour les premières sec. où leur pourcentage est plus faible. Pour ce qui concerne le click aléatoire, on n'observe pas d'augmentation des vocalisations en réponse à ce stimulus. Il semble donc que chez Karl les aboiements jouent un rôle prépondérant dans la décharge d'excitation. Leur répartition confirme ce qui a été dit à propos des conduites adjacentes, à savoir que les aboiements permettent un rééquilibrage permanent entre l'excitation et l'inhibition.

Cela peut expliquer les bonnes facultés d'inhibition de Karl. Il faudrait alors chercher dans l'imperfection de la régulation temporelle, l'origine des erreurs commises.

1.3.4. KIM : Kim est un chien très excité, surtout en début de séance. Pendant la première sec. du délai, Kim se déplace sur la planche (rotation ou déplacement latéral du corps), puis il adopte une posture OA (dans 91% des cas) ou //A (dans 9% des cas). Ce chien n'aboie pas sur la planche mais il est cependant très actif. Il exécute principalement des mouvements de tête (mouvements verticaux et horizontaux) et se lèche également assez souvent.

Si on analyse ensemble les 5 lignes du protocole, on n'observe aucune séquence comportementale plus fréquente qu'une autre : elles diffèrent toutes l'une de l'autre. Cela nous oblige à analyser séparément les 5 lignes du protocole. En ce qui concerne la position du chien sur la planche, on observe une séquence comportementale plus fréquente. Dans celle-ci, Kim monte sur planche et s'y déplace pendant 0.5 à 1 sec. pour se mettre en oblique avant jusqu'à la fin du délai. Nous observons cette séquence pour 71 réponses correctes (pour un total de 94). Mais cette séquence est également présente pour 17 réponses incorrectes (pour un total de 31). Dès lors, cette séquence particulière ne semble pas liée à la réussite ou l'échec de l'essai en cours.

En étudiant plus particulièrement les mouvements de la tête, on ne note aucune séquence particulière. Cependant, il semble y avoir malgré cette diversité comportementale une propriété commune à ces séquences. En effet, les mouvements de tête semblent d'autant moins nombreux que la fin du délai approche. L'analyse quantitative de cette conduite particulière doit pouvoir confirmer ou non cette observation.



ESSAIS SANS CLICK ALEATOIRE

TABLE 1.12.

KIM																		
COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.=46 ) .																		
N.O.	15	30	31	27	20	18	26	16	18	12	12	13	13	13	9	9	8	7
%	33	65	67	59	43	39	56	35	39	26	26	28	28	28	20	20	17	15
	0Sec						3Sec							6Sec				9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde).

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements de la tête

ESSAIS AVEC CLICK ALEATOIRE

TABLE 1.13.

KIM																		
COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.=48 ) .																		
N.O.	15	31	32	32	27	20	26	20	19	17	18	13	7	8	8	5	6	8
%	31	65	67	67	56	42	54	42	40	35	37	27	15	17	17	10	12	17
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde)

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements de la tête

TABLES 1.12et 1.13: Description quantitative des conduites collatérales analysées chez KIM.

Les tables 1.12 et 1.13 montrent la fréquence des mouvements de tête au cours du délai pour respectivement 46 et 48 réponses correctes sans et avec click aléatoire. On y observe que ces mouvements sont surtout fréquents pour la première moitié du délai, ensuite, il sont de moins en moins nombreux. On pourrait estimer que ces comportements constituent des indices proprioceptifs susceptibles de jouer un rôle dans la régulation temporelle (chap. 1, parag. 2.2.). Pour reprendre les termes de Sherrington, les mouvements de tête " ... renseigneraient l'individu sur l'état de tension musculaire corrélatif de l'expérience temporelle ou, si l'on veut, des situations d'attente dont cette expérience est issue". (Sherrington, 1906, cité dans Richelle, 1973). Cependant, comme pour les mouvements du corps sur la planche, nous retrouvons cette distribution temporelle des mouvements de tête dans 62% des erreurs. De même, certaines réponses correctes se caractérisent par un nombre de mouvements de tête plus important en fin qu'en début de délai, mais ces cas sont minoritaires.

Pour ce qui concerne plus spécifiquement le click aléatoire, on enregistre une augmentation des mouvements de tête autour de la 5ème sec. Ceux-ci peuvent être interprétés comme des mouvements d'orientation au click. Par la suite, ces comportements diminuent, marquant peut-être chez Kim une augmentation de la vigilance et de la concentration à l'approche de la fin du délai.

Kim explore également sur planche. Néanmoins cela n'est pas systématique et c'est non significativement lié à une réponse correcte ou erronée.



En conclusion, pour Kim, nous observons une séquence particulière pour les mouvements du corps et de la tête. Cette séquence est confirmée par l'analyse quantitative. Mais, même si dans la majorité des cas elle est en relation avec l'obtention du renforcement, la présence de cette même séquence pour des réponses incorrectes limite l'interprétation qui peut en être fournie.

1.3.5. JOSEPH : Sur la planche, Joseph manifeste une seule conduite collatérale significative, consistant en des mouvements de tête similaires à ceux de Kim mais moins rapides cependant. Il n'émet aucune vocalisation. Le plus souvent, Joseph occupe une position oblique avant. En montant sur la planche, Joseph explore brièvement, dans 24% des cas, les murs qui bordent la planche, ou bien ne fait rien (76% des cas).

Comme pour les autres chiens, on n'observe aucune séquence comportementale spécifique. Il nous faut donc recourir à une analyse individuelle des lignes du protocole.

Pour ce qui concerne la ligne 1 et 2 (position sur planche et mouvement du corps), on peut noter que le positionnement prend généralement 1 sec. Joseph occupe alors la position oblique avant jusqu'à sa sortie sur planche. Si il s'est positionné en OAr, il changera de position au cours du délai (le plus souvent dans les 2 sec. qui suivent). Ensuite, pour 85% des réponses correctes, Joseph ne change plus sa position après la 3ème sec.

ESSAIS SANS CLICK ALEATOIRE

TABLE 1.14.

JOSEPH COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.= 48 ) .																		
N.O.	4	17	13	17	22	12	16	11	5	9	8	6	7	9	9	7	5	7
%	8	35	27	35	46	25	33	23	10	18	17	12	15	19	19	15	10	15
	0Sec						3Sec	-					6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde).

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements de la tête

ESSAIS AVEC CLICK ALEATOIRE

TABLE 1.15.

JOSEPH COMPORTEMENTS ANALYSES. (Pour N.T.=,49 ) .																		
N.O.	9	26	24	22	18	18	19	16	19	23	20	8	3	6	4	3	4	7
%	18	54	49	45	37	37	39	33	39	47	41	16	6	12	8	6	4	14
	0Sec						3Sec						6Sec					9Sec

N.O.: nombre de fois qu'apparait le comportement analysé (par 0.5 seconde)

% : traduction de N.O. en %.

N.T.: nombre total d'essais sur lesquels sont fait les calculs.

Comportements analysés = mouvements de la tête

TABLES 1.14 et 1.15: Description quantitative des conduites collatérales analysées chez JOSEPH.



Quand on analyse les mouvements de la tête, on observe une grande diversité de séquences comportementales et une grande hétérogénéité dans la distribution temporelle de ces mouvements. Néanmoins, on peut noter que les mouvements semblent plus nombreux dans la première moitié du délai. Pour la plupart, ce sont des mouvements de rotation. Pendant la 2ème partie du délai, ces mouvements paraissent moins fréquents tandis qu'on observe, dans 24% des réponses correctes, des mouvements de tension du corps vers l'avant. Ces derniers comportements peuvent être considérés comme caractérisant une préparation de la réponse (comportement appétitif). Ces mouvements de tension apparaissent pour les essais sans click aléatoire aussi bien que pour ceux avec click aléatoire.

Ceci démontre sans doute une certaine indépendance de Joseph pour le click aléatoire. Cette observation confirme les résultats obtenus à ce propos dans un travail précédent (Bruhwylér J.) à savoir que ce chien, à la suite de son histoire expérimentale antérieure, continue à manifester une régulation interne de son comportement, en gardant une certaine indépendance vis à vis des stimuli externes imposés.

Les tables 1.14 et 1.15 montrent la fréquence d'apparition des mouvements de tête au cours du délai, avec ou sans click aléatoire.

Cette analyse quantitative confirme ce qui a été dit plus haut, à savoir que Joseph est plus actif pendant les premières sec., ensuite, cela diminue. C'est sans doute le signe d'une attention plus importante à l'approche du stimulus positif de 9 sec.

On remarque également une hausse de l'activité entre la 3ème et la 6ème sec. en présence du stimulus négatif. Même pour un chien plus "passif" tel que Joseph, cette augmentation témoigne du caractère actif de l'inhibition.

Nous pourrions argumenter que les comportements plus nombreux observés au début du délai constituent une chaîne comportementale qui jouerait un rôle dans la régulation temporelle.

Néanmoins, l'importance des DY parmi les erreurs (36% du total) et la diversité des séquences comportementales sont en défaveur de cette hypothèse, sans l'annuler cependant.

En conclusion, l'analyse séquentielle des conduites collatérales montre une grande variabilité intra-individuelle. Cette caractéristique s'oppose au rôle de ces conduites dans la régulation temporelle. Certains arguments sont pourtant en faveur de cette hypothèse. Ainsi, lorsque nous analysons séparément les lignes du protocole, il apparaît chez certains chiens (ex. : Khalla, Karl, Joseph) des séquences types plus fréquentes. Cependant, la présence de ces mêmes séquences pour des réponses erronées et leur absence pour des réponses correctes sont deux arguments en défaveur du rôle de ces conduites dans la régulation temporelle.

Le rôle des conduites collatérales semble plus facilement explicable en termes de décharge d'excitation. Ceci est particulièrement évident chez les chiens très actifs sur planche tels Khalla, Keaton et Karl. L'analyse quantitative de ces comportements au moment du click aléatoire vient conforter cette interprétation et démontre bien que le click aléatoire privilégie l'expression du caractère actif de l'inhibition.



## INTRODUCTION

Pour les cinq paragraphes qui suivent, nous respectons une même procédure de présentation des résultats et des commentaires. Celle-ci est constituée de trois parties.

1. Analyse de la performance : cette étude concerne les paramètres suivants :

- temps totaux et temps libres (TT et TL)
- nombre de réponses et nombre d'erreurs (NR et NE)
- types d'erreurs et distribution temporelle des réponses (DT) : présenté sous forme d'histogramme de fréquence
- taux de réponses

2. Analyse des conduites adjacentes.

3. Analyse des effets secondaires et des conduites collatérales.

Après chaque chapitre, un paragraphe résume succinctement l'étude effectuée dans ces différentes analyses.

## 2. ETUDE DE LA CLOZAPINE EN AIGUE (1, 4, 7, 10 mg/kg)

### 2.1. Analyse de la performance

#### - Temps total et temps libre :(T.T. et T.L.)

Pour 1 mg/kg, les effets sont maximaux 1 heure après l'administration orale de la clozapine. Cependant l'augmentation observée n'est significative que pour le temps libre. Ensuite les temps totaux et libres redeviennent semblables aux valeurs contrôles (voir fig. **2.1** ).

Pour 4, 7 et 10 mg/kg, l'augmentation des temps de séance se marque 4 heures après l'ingestion. Les figures **2.2, 2.3** et **2.4** montrent que cette augmentation commence dès la 1ère heure post-administration, sans jamais être significative cependant. Pour les 2 doses supérieures, le temps total de la séance est significativement plus long à 4 heures. Pour 10 mg/kg, cette augmentation est hautement significative. Pour le temps libre, il faut attendre la dose la plus élevée pour que la hausse soit significative. A 24 heures, aucune différence significative n'est observée pour aucune dose, tant pour le T.T. que le T.L. (voir fig. **2.2, 2.3, 2.4** ).



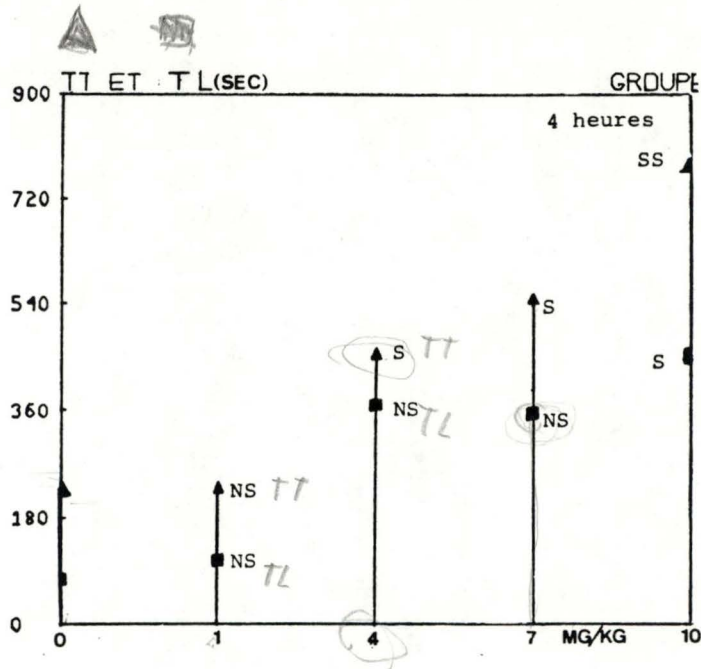


Fig.2.5 :Relation "dose-effet" établie à 4 heures (= évolution des temps totaux et des temps libres en fonction des doses de clozapine).

NS

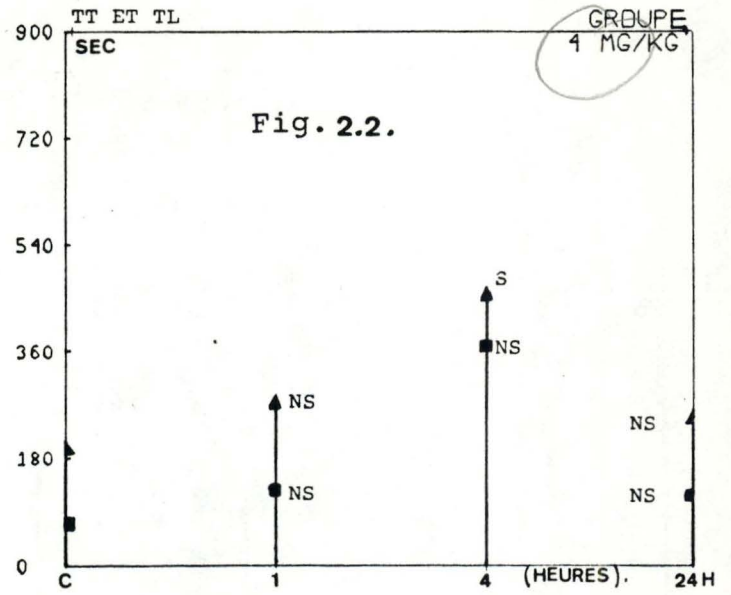
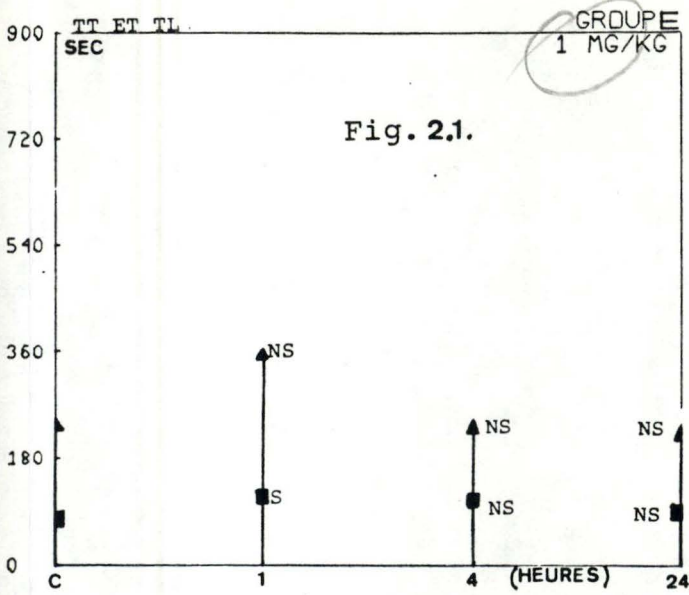
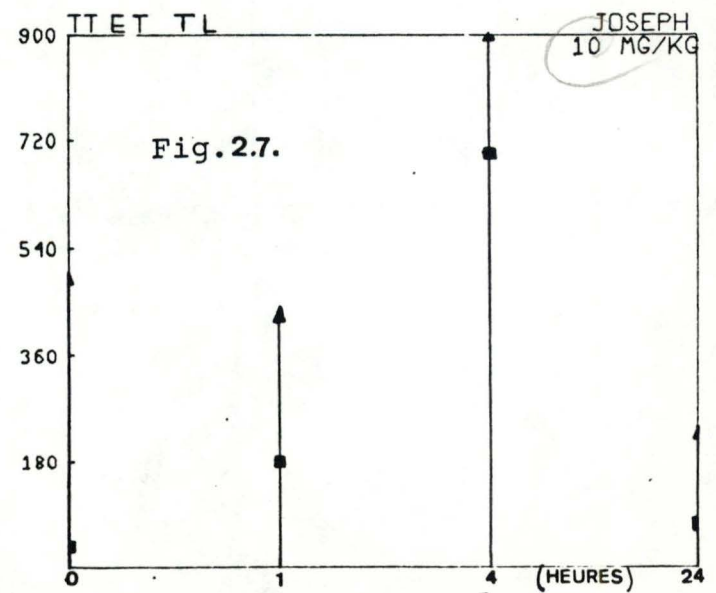
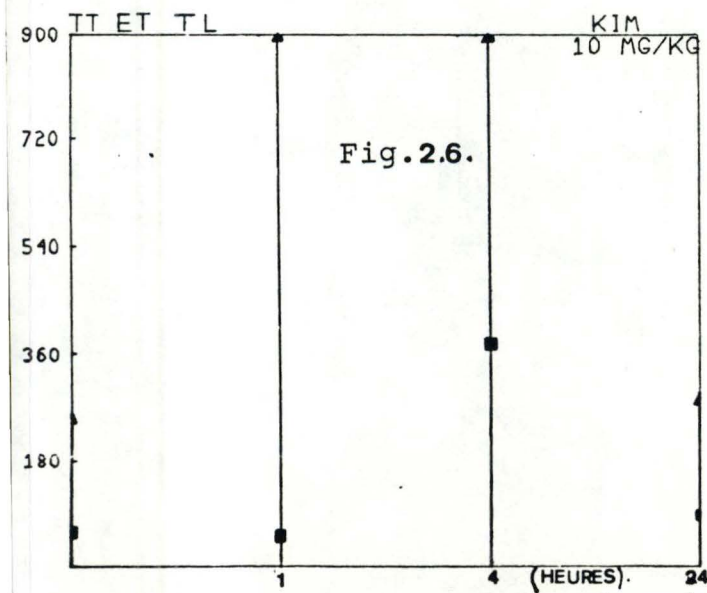
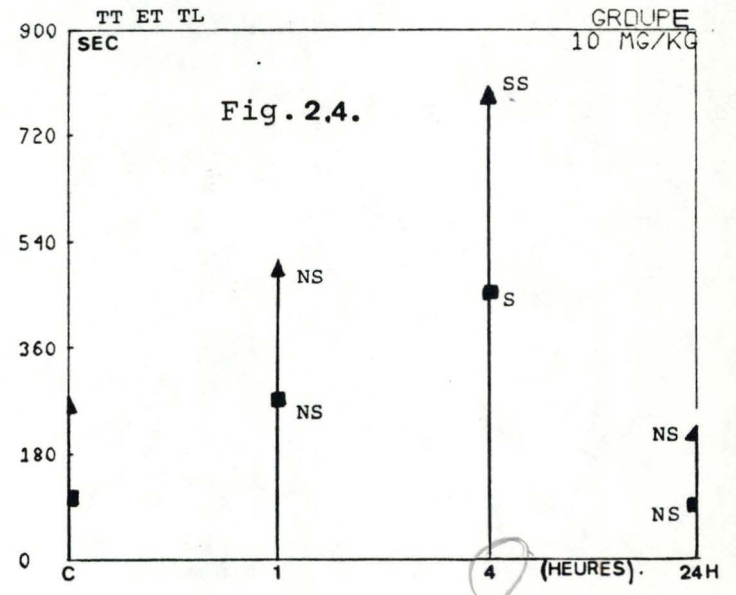
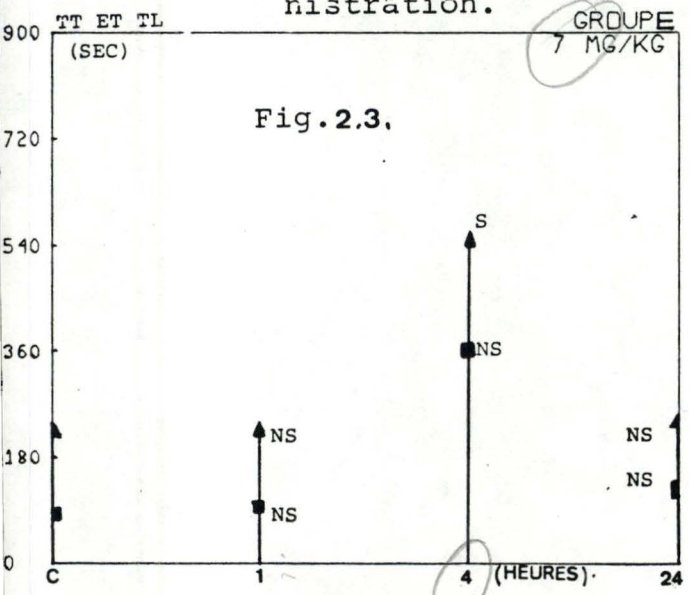


Fig.2.1 à 2.7: Evolution des temps totaux (T.T.) et des temps libres (T.L.) de la séance en fonction de la doses et du temps post-administration.





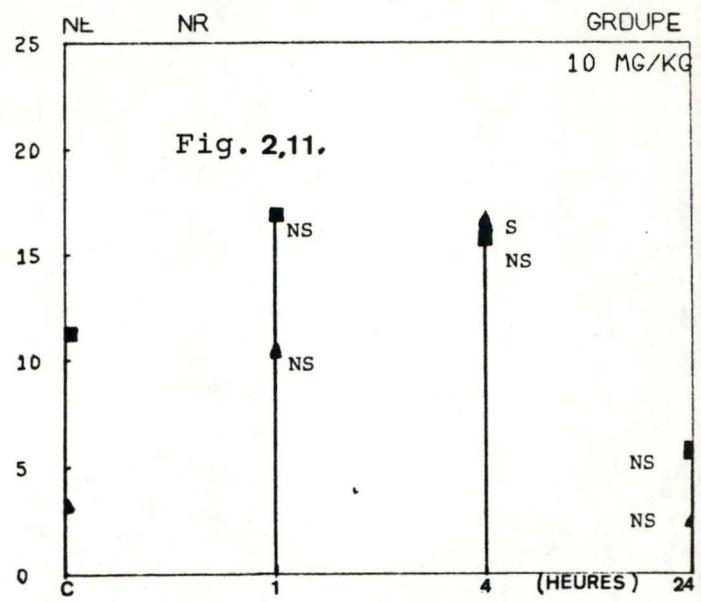
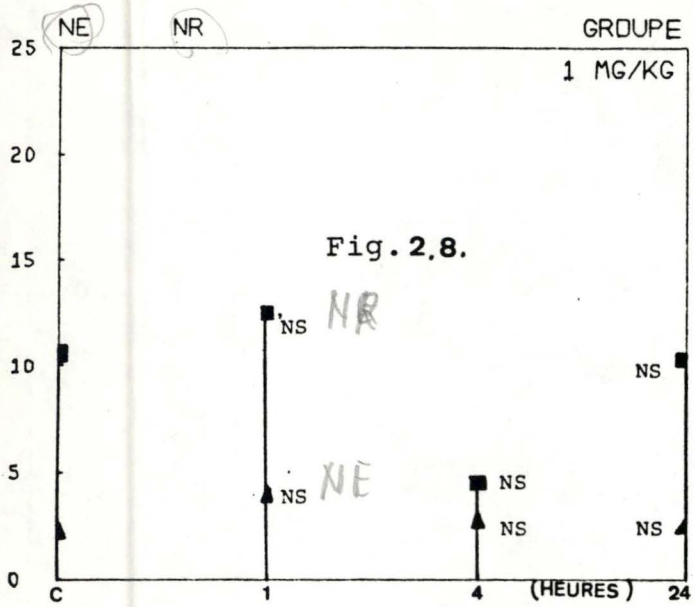
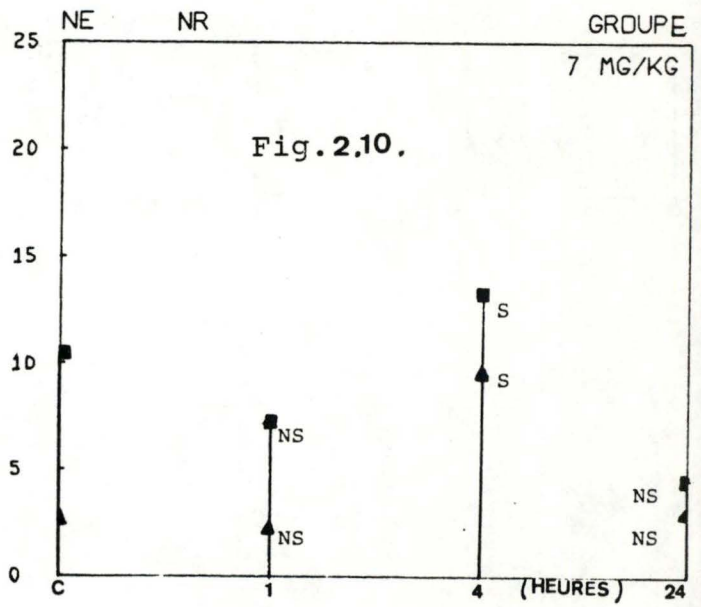
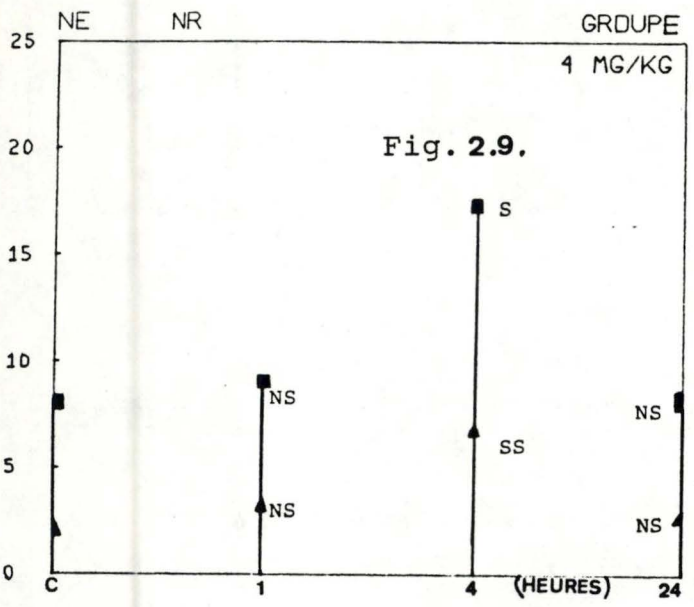


Fig. 2.8 à 2.11: Evolution du nombre d'erreurs (N.E.) et du nombre de réponses (N.R.) en fonction de la dose et du temps post-administration.



La figure **2.5.** montre bien la relation **dose-effet** obtenue pour le groupe avec les 4 doses de clozapine. Cette relation n'est établie que pour 4 heures après l'ingestion du produit à cause du caractère non significatif pour les autres temps post-ingestion (1h, 24h, 48h).

Une des majeures difficultés est la variabilité individuelle. En effet, si le temps total augmente avec la dose à 1 et 4 heures, cela se révèle hautement significatif une seule fois, à cause de la variabilité inter et intra-individuelle. Ainsi, pour 10 mg/kg, Kim atteint le temps maximum (900 sec.) dès la 1ère heure, tandis que Joseph améliore sa performance, en partie à cause d'une valeur élevée obtenue en contrôle. (voir fig. **2.6.** et **2.7.** ).

- Nombre de réponses et nombre d'erreurs (N.R. et N.E.)

Pour les 4 doses testées, nous n'observons pas de réponses ou d'erreurs significativement plus nombreuses 1 heure et 24 heures après ingestion de clozapine. (voir fig. **2.8.** à **2.11.** ). Néanmoins, on note une augmentation significative du nombre de réponses 1 heure après administration de 1, 4 et 10 mg/kg.

Comme pour le temps total et le temps libre, les effets de la clozapine se concentrent 4 heures après l'administration du produit (4, 7 et 10 mg/kg). (voir fig. **2.2.** à **2.4.** ). De même, la dose de 10 mg/kg provoque une augmentation du nombre de réponses à 1 heure, mais c'est non significatif, ainsi qu'à 4 heures.

La figure **2.12.** dessine la relation "**dose-effet**" pour le nombre d'erreurs et de réponses, obtenue 4 heures après l'administration. La relation est évidente pour les erreurs, elle est moins marquée pour les réponses.



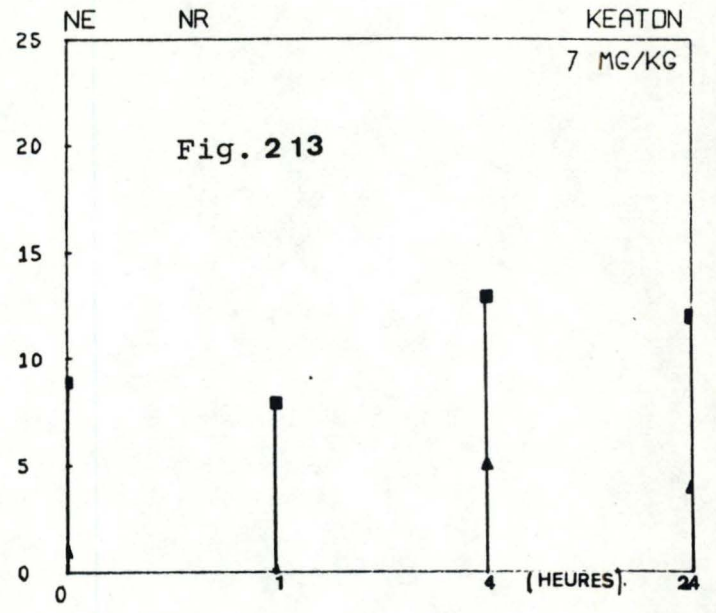
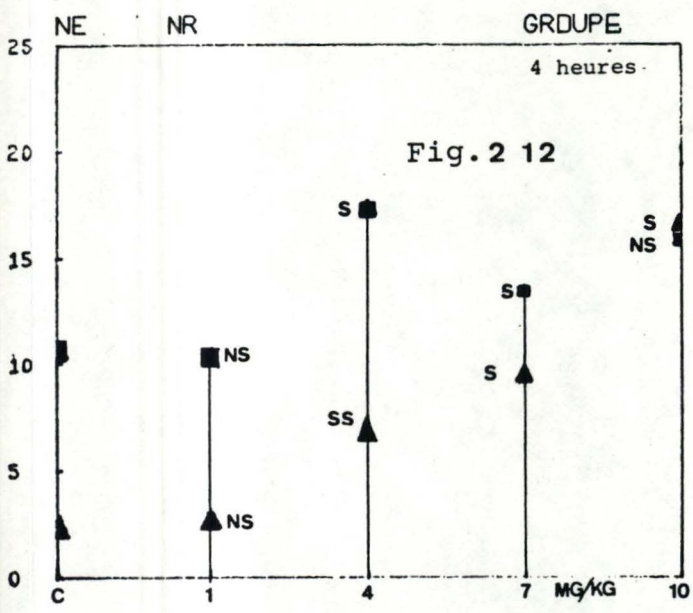


Fig. 2.12: Relation "dose-effet" établie à 4 heures (=évolution du nombre d'erreurs et de réponses en fonction des doses).

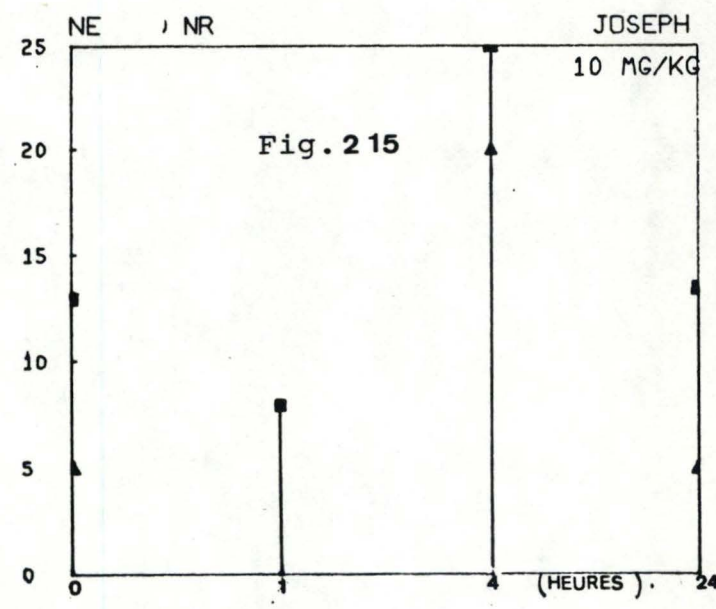
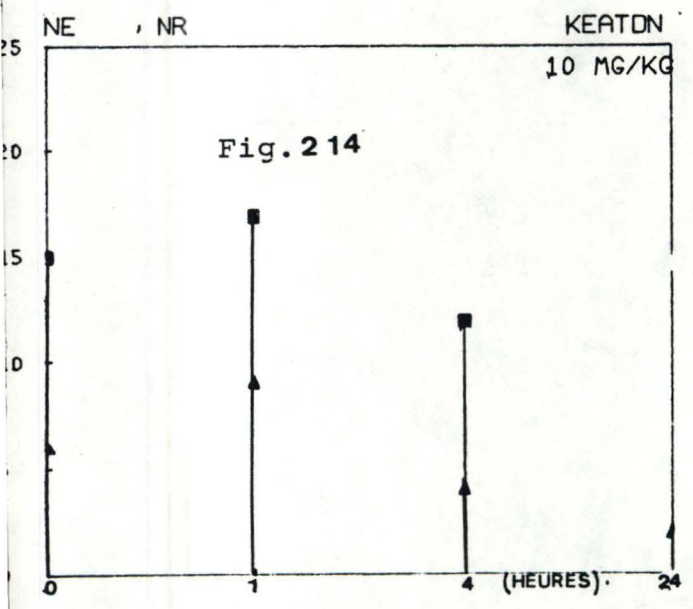


Fig. 2.13 à 2.15: Evolution du nombre d'erreurs et de réponses en fonction de la dose et du temps post-administration.

Ceci peut se comprendre dans la mesure où les chiens ne répondent pas beaucoup plus aux deux doses supérieures, mais à ce moment leurs réponses correspondent souvent à des erreurs.

Ici aussi, la variabilité occupe une place importante. Keaton, par exemple, ne commet aucune erreur 1 heure après avoir reçu 7 mg/kg de clozapine, mais il augmente son nombre d'erreurs et de réponses 4 heures après cette ingestion. Pour 10 mg/kg, c'est à 1 heure que ces deux paramètres sont les plus élevés. (voir fig. 2.13 et 2.14 ). A l'opposé, Joseph ne fait aucune erreur 1 heure après l'administration de la plus forte dose, mais à 4 heures, il répond plus souvent (26 réponses) mais seulement 6 sont correctes. (fig. 2.15 ).

- Types d'erreurs et distribution temporelles de réponses (D.T.)

La figure 2.16 nous montre la distribution temporelle des réponses au cours d'une séance contrôle. La majorité des réponses est correcte et se situe entre 9 et 10.5 sec. On remarque un pic de réponses à la 5ème sec. qui correspond en grande partie au DY. Les réponses d'anticipation (DX, DZ) ou de retard (DO) sont assez rares.

Comparativement au contrôle, la dose 1 mg/kg augmente la proportion de réponses correctes en réduisant la dispersion temporelle des réponses : cet effet est observé 4 heures après l'ingestion de la clozapine. A 1 et 24 heures, on ne remarque aucune perturbation majeure de la distribution temporelle. Pour 4 mg/kg, l'effet est surtout marqué 4 heures après l'administration du produit. Lors de cette séance, on enregistre une augmentation des réponses d'anticipation, notamment de DY (réponses au click aléatoire).



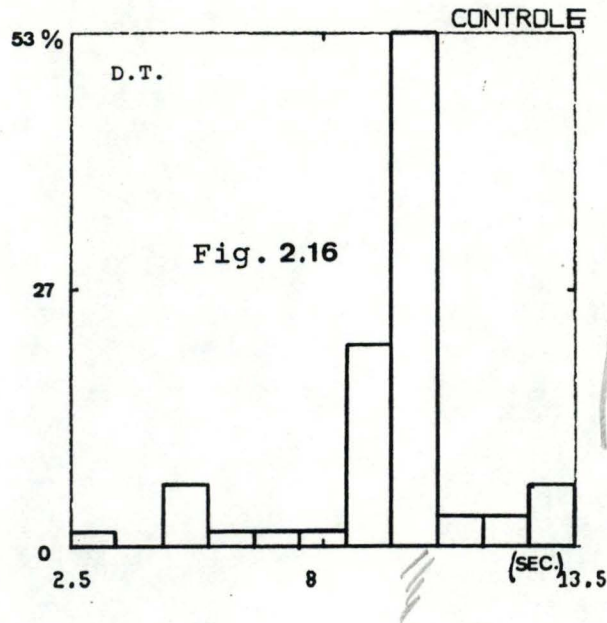


Fig. 2.16: Distribution temporelle des réponses pour une séance contrôle.

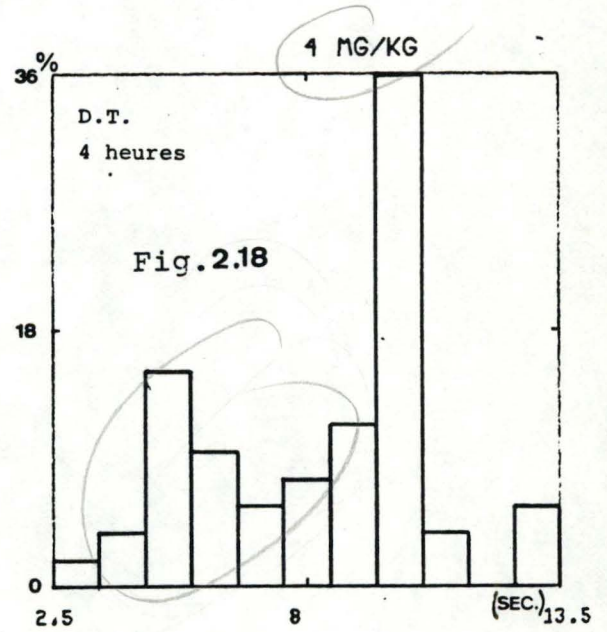
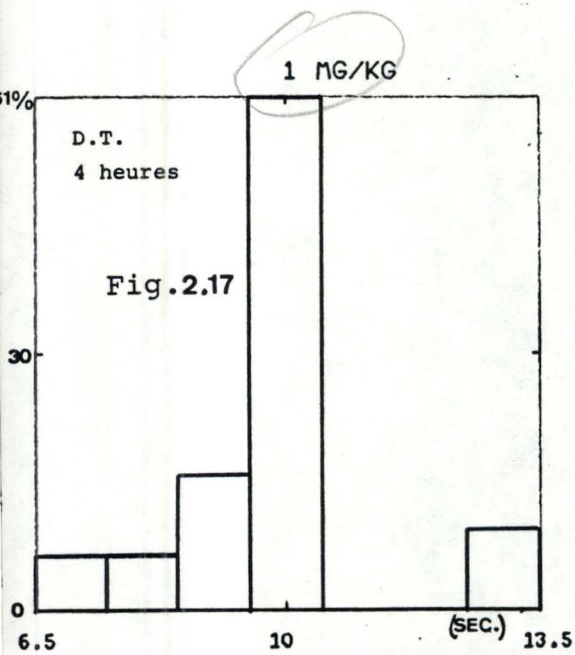
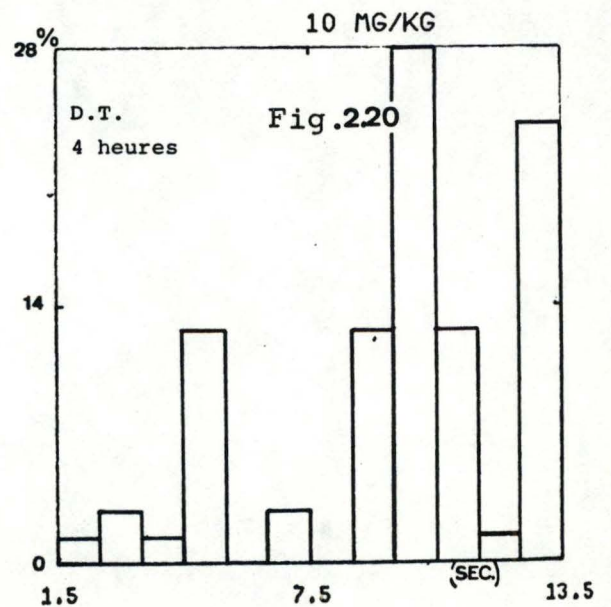
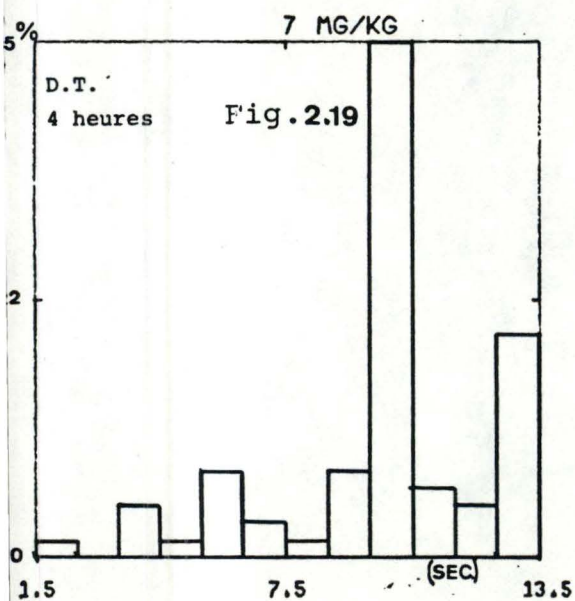


Fig. 2.17 à 2.20: Distributions temporelles des réponses 4 heures après ingestion de clozapine (1, 4, 7 et 10 mg/kg).



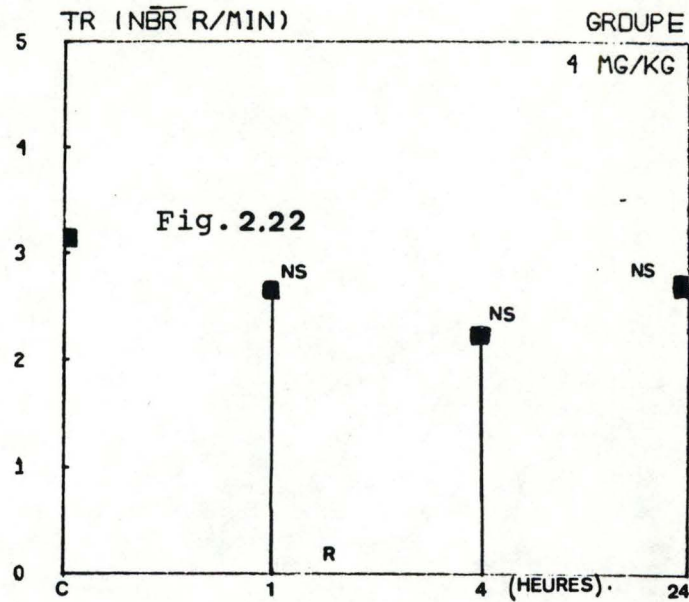
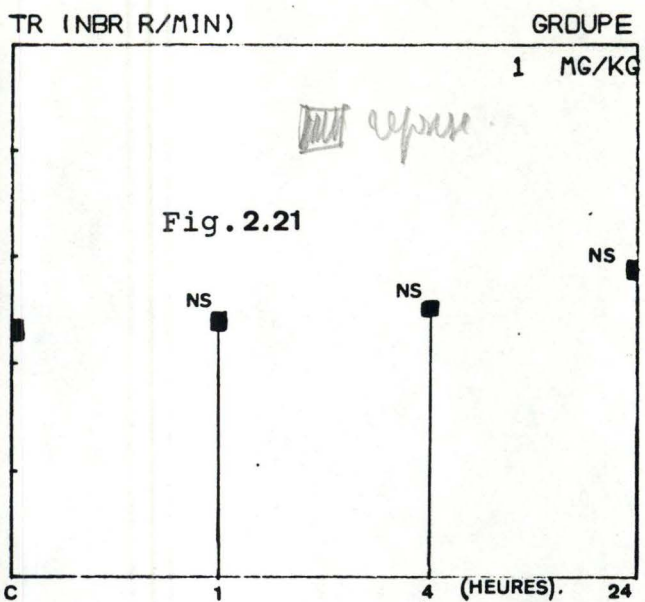


Fig.2.21 à 2.24: Evolution des taux de réponses en fonction des doses et du temps post-administration.

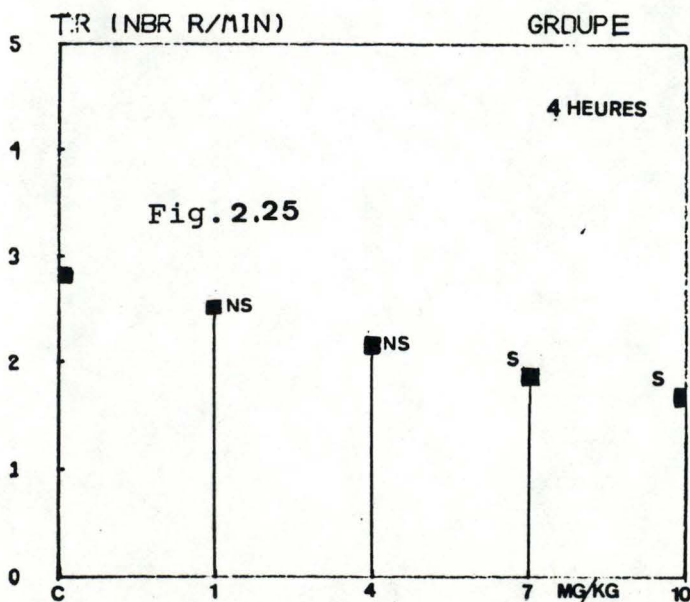
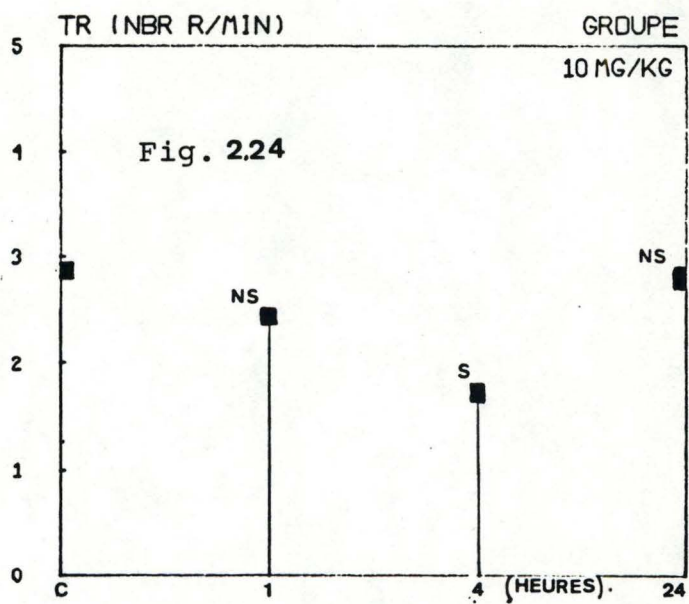
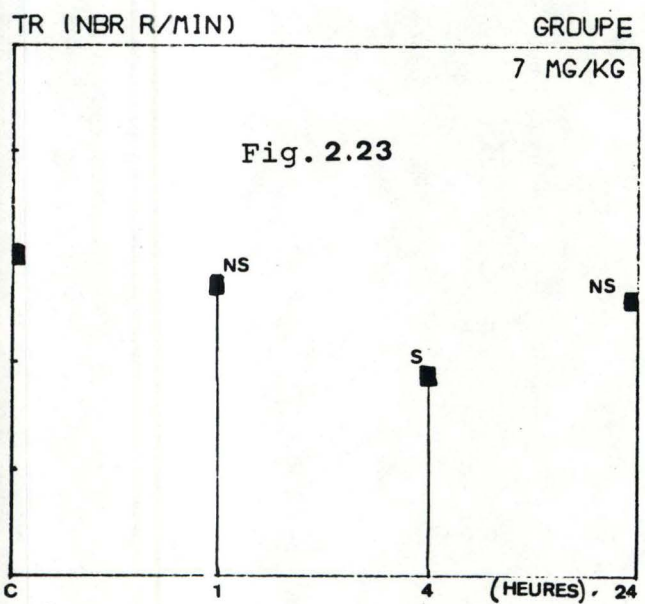


Fig.2.25: Relation "doses-effet" pour le taux de réponses (1, 4, 7 et 10 mg/kg)



Cela conduit à une baisse de la proportion des réponses correctes ( $\pm 40\%$ ). Pour les doses supérieures (7 et 10 mg/kg), il y a une plus grande dispersion des réponses, spécialement pour ce qui concerne les réponses tardives. (voir fig. 2.19 et 2.20). Avec 10 mg/kg, cet effet se marque déjà 1 heure après l'ingestion du neuroleptique.

Ici aussi la variabilité individuelle intervient pour limiter l'interprétation des résultats. En effet, à 10 mg/kg, lorsque les effets obtenus sont maximaux (à 4 heures), Khalla commet 16 fautes, dont 15 DO, tandis que Keaton n'en fait que 4, dont 3 DO. Quant à Karl, il fait 16 fautes parmi lesquelles on ne compte qu'un seul DO.

- Taux de réponses (T.R.)

Avec 1 et 4 mg/kg (fig. 2.21 et 2.22), aucun effet significatif n'est observé pour le nombre de réponses émises par minute. Cependant, ce paramètre a tendance à diminuer 4 heures après ingestion de 4 mg/kg. Cette tendance est significative avec 7 et 10 mg/kg pour le même temps post-administration. (fig. 2.23 et 2.24).

Comme pour les mesures précédentes (T.T., T.L., N.E. et N.R.), les effets de la clozapine se précisent 4 heures après son administration orale. C'est à cette heure de passage que peut s'observer la relation "dose-effet". La diminution du taux de réponses n'est significative que pour les 2 doses supérieures, mais elle s'observe déjà avec 1 mg/kg; (fig. 2.25).

En résumé, aux différentes doses testées oralement (1, 4, 7 et 10 mg/kg), la clozapine exerce une influence significative sur les paramètres étudiés, 4 heures après l'administration du produit. Pour 1 mg/kg, l'effet est généralement non significatif quelque soit l'heure de la séance (1h, 4h, 24h ou 48h) sauf pour le temps libre et la distribution temporelle des réponses.

La relation dose-effet est obtenue pour les différents paramètres, mais la variabilité individuelle limite le caractère significatif des effets de la clozapine sur la performance.

## 2.2. Les conduites adjacentes

Pour étudier l'influence de la clozapine sur les conduites adjacentes, nous utilisons comme mesure la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente. Cette longueur correspond au nombre moyen de conduites adjacentes produites après chaque essai. (voir table 2.1. ).

Pour le groupe, aux doses et aux délais utilisés, la clozapine ne modifie pas de façon significative la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente : les chiens n'ont pas plus ni moins d'activités adjacentes en état drogué ou en situation contrôlé. Ceci va à l'encontre d'une des propriétés reconnues pour la clozapine, à savoir une diminution de l'activité motrice spontanée chez le rat (Bürki, 1974; Press, 1979) et le singe (Kovacic, 1986). On observe même une augmentation générale de cette activité pour les 3 doses supérieures, 4 heures après administration. Cependant tout est non significatif.



TABLE 2.1.: LONGUEUR MOYENNE DE LA SEQUENCE.

COMPORTEMENTALE ADJACENTE

CLOZAPINE AIGÛE ( 1h, 4h, 24h) - DOSES : 1, 4, 7, 10 mg/Kg

	$\bar{X}$	Variance	N	Test T
Contrôle	1,644	0,054	5	
1mg/Kg 1 h	1,577	0,039	5	NS
4 h	1,484	0,280	2	NS
24 h	1,693	0,127	5	NS
Contrôle	1,302	0,015	4	
4mg/Kg 1 h	1,386	0,057	4	NS
4 h	1,483	0,355	2	NS
24 h	1,554	0,170	4	NS
Contrôle	1,449	0,229	5	
7mg/Kg 1 h	1,439	0,221	4	NS
4 h	1,861	0,102	4	NS
24 h	1,663	0,121	2	NS
Contrôle	1,660	0,537	4	
10mg/KG 1 h	1,892	0,142	5	NS
4 h	2,121	0,537	4	NS
24 h	1,584	0,280	3	NS

Unité de  $\bar{X}$  : nombre de comportements par essai

Si on fait une analyse individuelle, 2 chiens (Keaton et Khalla) confirment entièrement ces résultats. Par contre, il y a une influence au moins significative pour Kim, Joseph et Karl pour 7 et 10 mg/kg.

- KIM : pour 7 mg/kg, on enregistre une augmentation significative de la longueur moyenne de la séquence 1 heure après ingestion. A 4 heures, cette augmentation est hautement significative. Cette tendance à l'hyperactivité se confirme à la dose supérieure (10 mg/kg) mais ce n'est pas significatif.

L'analyse particulière des conduites adjacentes pour 7 mg/kg nous montre que ce sont surtout les explorations et les mictions qui sont augmentées par rapport à la séance contrôle. Cette observation peut s'interpréter de différentes façons. Ces explorations plus nombreuses seraient le signe que Kim est plus sensible à son environnement. Cette explication est confortée par le fait que les explorations sont qualitativement différentes. Elles se font à des endroits inhabituels où le chien ne va jamais en contrôle. Tout se passe comme une redécouverte du local d'expérience. Cela s'oppose, en un certain sens, à son action attendue de déconnection vis à vis de l'environnement. L'analyse des conduites collatérales confirmera ou non cette interprétation.

Une autre explication est possible. Le rôle le plus probable que nous avons attribué aux conduites adjacentes est un rôle de décharge d'excitation (voir parag. 1.2. dans ce chapitre). Compte tenu de cela, l'augmentation moyenne de la séquence comportementale adjacente peut marquer, chez Kim, une plus grande difficulté d'inhibition. Cette difficulté d'inhibition nécessiterait alors plus de comportements adjacents pour rééquilibrer le rapport "excitation-inhibition".



Une troisième possibilité est l'interprétation de ces conduites en tant qu'activité de déplacement. Les erreurs plus nombreuses à 1 heure et 4 heures (pour 7 mg/kg) constituent une source de "frustration" (non-obtention du renforcement) qui provoque l'apparition de conduites de déplacement. Cette hypothèse semble la moins probable.

- KARL : on observe pour ce chien une augmentation hautement significative de la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente pour 10 mg/kg (à 1h et 4h). A 24 heures, c'est non significatif. Le caractère hautement significatif se justifie par la très bonne séance effectuée par Karl en contrôle (aucune erreur, aucune conduite adjacente après la visite). A 1 heure, on enregistre une nette augmentation des mictions (17) et des explorations (16). A 4 heures, on passe de 2.48 à 3.08 comportements de moyenne après chaque essai, pour un temps total de séance semblable (= 900 sec.). Ici on observe plus d'explorations (25) et le même nombre de mictions (17). En passant de 1 heure à 4 heures après l'ingestion, il y a une diminution des visites (respectivement 11 et 3) pour un nombre de réponses assez similaire (27 et 24). L'augmentation du nombre de conduites adjacentes peut traduire, chez Karl, une plus grande difficulté d'inhibition. Dans ce cas, les comportements hors planche résultent d'une perturbation de l'inhibition, laquelle n'est plus soutenue par la régulation temporelle. L'absence d'aboïement pendant ces séances va dans le sens de cette explication. Le petit nombre de renforcements obtenus (2 à 4 heures) peut constituer une source de frustration qui, liée à une éventuelle incapacité de faire une visite au distributeur (14 visites pour 51 réponses), provoque l'apparition de conduites de déplacement plus nombreuses (ex. : déplacement, explorations, visites, ...).

L'effet tranquilisant de la clozapine ne se manifeste donc pas puisque nous observons une augmentation de la longueur moyenne de la séquence des conduites adjacentes. Karl paraît en effet "plus calme" 1 heure et 4 heures après l'administration de 10 mg/kg, mais nous n'avons pas de mesure précise de cette caractéristique.

Comme pour Kim, les nombreuses explorations, leur aspect qualitatif et le grand nombre de sorties de planche en réponse au click (aléatoire ou fixe) vont à l'opposé d'un effet de déconnexion vis à vis de l'environnement induit par la clozapine.

- JOSEPH : nous notons chez ce chien une diminution significative dans la longueur moyenne de la séquence des conduites adjacentes 1 heure après l'ingestion de 7 mg/kg. Cela est dû en partie à une valeur élevée obtenue en contrôle. Joseph est un chien plus variable que les autres. Ainsi, la longueur moyenne de la séquence peut doubler d'une séance contrôle à une autre. Cette variabilité intra-individuelle ne nous permet pas de tirer une explication cohérente de la situation observée avec 7 mg/kg de clozapine. En effet, nous retrouvons une séquence analogue dans plusieurs autres séances "contrôle".

### 2.3. Les effets secondaires

Les effets secondaires observés sont présents principalement à 4 heures. A 1 heure, quelques effets commencent à apparaître ; à 24 heures et plus, ils disparaissent. (voir table 2.2. ). Les effets maximaux concernent les doses 7 et 10 mg/kg 4 heures après administration.



**T A B L E 2.2. : FREQUENCE D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES  
POUR LA CLOZAPINE**

Temps après administration	1 heure				4 heures				24 heures			
	Dose (mg/Kg)											
Effets secondaires	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10
- Sialorrhée	0	+	+	++	+	+++	+++	+++	0	0	0	0
- Perte d'équilibre	0	0	++	++	0	+	+++	+++	0	0	0	0
- Chancelance	0	0	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
- Tremblements (pattes)	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
- Akathisie	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
- Incoordination pattes avant-arrière	0	0	0	+	0	+	++	++	0	0	0	0
- Ptosis palpébral	0	0	+	0	0	+	+++	++	0	0	0	0
- Difficulté de manger le renforcement	0	+	0	0	0	0	++	+	0	0	0	0
- Aboiements altérés	0	0	+	+	0	0	+	+	0	0	0	0
- Sédation	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0
- Comportement aberrant	0	0	0	0	0	0	++	++	0	0	0	0
- Mictions/défécations éparses-abondantes	0	+	0	+	+	+	++	+	0	0	0	0

1 mg/Kg  
4 mg/Kg  
10 mg/Kg

n = 6

7 mg/kg

n = 5

+ = 1 ou 2 chiens  
++ = 3 ou 4 chiens  
+++ = 5 ou 6 chiens

Parmi ces effets nous retrouvons une des principales caractéristiques pharmacologiques des neuroleptiques : le ptosis palpébral. La sialorrhée est également un effet important : on l'observe déjà chez au moins 2 chiens 1 heure après l'ingestion de 4 mg/kg. Elle est alors présente pour tous les chiens 4 heures après l'administration de 4, 7 ou 10 mg/kg. Ces résultats sont en accord avec ceux de Chouinard (1976) et Cohen (1981) (chez le rat et le chien) ainsi qu'avec ceux de Gerlach (1974) obtenus chez l'homme. Nous observons également plus de mictions et de défécations. Leur dispersion dans le local fait penser à un mauvais contrôle des sphincters.

La difficulté de manger le renforcement est un autre effet secondaire observé (principalement 4 heures après ingestion des 2 doses supérieures). Cela signifiait pour le chien plus de temps pour avaler, la nécessité de découper, voire même le refus de manger le morceau de saucisse.

Pour les 2 seuls chiens qui aboient habituellement pendant la séance, on note une perturbation de ces vocalisations (affaiblissement, diminution du nombre ou absence). Cet effet est concentré à 1 heure et à 4 heures pour les doses 7 et 10 mg/kg.

Les effets secondaires les plus sérieux sont les perturbations de la locomotion (pertes d'équilibre, incoordination des pattes avant par rapport aux pattes arrières, ...). Nous observons même, à la dose la plus forte, de l'akathisie et des tremblements des pattes arrières. Selon la symptomatologie fournie par Giurgea (1985) (voir annexe n°4), ces effets résultent de perturbations du système extrapyramidal. Ces symptômes ont également été notés chez le Beagle (par Cohen, 1981) et chez l'homme par Chouinard (1976) (voir table 1 page 58). La présence de ces symptômes contredit l'affirmation que la clozapine n'affecte pas le système extrapyramidal. (voir chap. 2, parag. 1.2.1.).



La clozapine a également des effets sédatifs chez 1 chien. Cette action est reconnue par plusieurs auteurs. (Ekblom, 1974; Gerlach, 1974; Chouinard, 1976; Van Praag, 1976; Souto, 1979). Chez le seul chien agressif pendant les séances contrôles (Keaton), la clozapine provoque une diminution de ce comportement. Cet effet, principalement noté aux doses supérieures à 1 heure et à 4 heures, concorde avec les résultats obtenus chez l'homme par Ekblom (1974) et Chouinard (1976).

Enfin, certains comportements aberrants apparaissent 4 heures après l'ingestion de 7 ou 10 mg/kg. On observe ainsi des mouvements stéréotypés de grattages, de mordillements, de saut au mur; parfois le chien tourne en rond et essaye d'attraper sa queue. Les grattages et les mordillements ont également été notés chez le chien par Cohen (1981). Il utilisait dans cette étude, les doses de 8, 16 et 32 mg/kg. Les chiens travaillaient sur un programme d'évitement 0.5, 2, 4 et 6 heures après l'administration orale de la clozapine.

Si nous analysons les conduites collatérales pour les séances caractérisées par un nombre d'erreurs significativement plus élevé, nous observons que les chiens réagissent encore au click aléatoire, soit par une rotation de la tête, soit en se relâchant, soit en soupirant. Les chiens ne semblent donc pas déconnectés du milieu environnant : ils réagissent aux stimuli environnementaux.

Chez Joseph, 4 heures après ingestion de 7 mg/kg, on enregistre une augmentation des explorations sur la planche. Cependant, on ne peut établir aucune relation entre cette nouvelle conduite collatérale et la non-obtention du renforcement. Pour cette séance, la majorité des erreurs de Joseph sont des DO de 13 à 20 sec. Chez Karl, par contre, les erreurs sont beaucoup plus diversifiées. Pour la séance de 10 mg/kg, 4 heures après ingestion, les effets sont maximaux chez Karl.

Il n'y a plus d'aboiement, le chien occupe sur planche une position inhabituelle dans 5 cas sur 24 (oblique Arrière au lieu de oblique avant). Cependant, ces changements dans les conduites collatérales ne s'accompagnent pas systématiquement d'une erreur. Karl fait beaucoup de DY, ce qui prouve encore une fois qu'il garde une sensibilité certaine pour les stimuli expérimentaux. Même lorsqu'il sort correctement de la planche, il fait rarement une visite (2 pour un total de 24 réponses), ce qui est le signe soit d'un manque d'intérêt pour le distributeur, soit d'une incapacité à faire la visite. Les explorations sont en général plus fréquentes pour tous les chiens soumis à cette dose. De plus, elles se font à des endroits où ils ne vont que très rarement pendant les séances contrôles, comme si ils pénétraient dans le local d'expérience pour la première fois.

On note également quelques erreurs de discrimination spatiale pour les 2 doses les plus fortes (position incomplète sur planche ou à côté de celle-ci) mais ce type d'erreur est plus rare et n'est pas observé chez tous les sujets.

En conclusion, pour les études en aiguë, les effets de la clozapine se concentrent 4 heures après ingestion du produit. Malgré l'importance de la variabilité inter et intra-individuelle dans notre population, nous avons pu retirer beaucoup d'informations quant à l'action de la clozapine sur les différents paramètres étudiés.

Nous observons ainsi une augmentation du temps total et du temps libre, une augmentation du nombre de réponses correctes pour 1 mg/kg, une augmentation des réponses et des erreurs pour 4, 7 et 10 mg/kg.



Le plus grand pourcentage de réponses correctes pour 1 mg/kg peut être dû à un meilleur ajustement temporel du comportement suite à l'effet tranquilisant de la clozapine ou à une amélioration de l'inhibition active autour du click aléatoire.

La relation dose-effet est observée pour ces différents paramètres ainsi que pour le taux de réponses, lequel diminue avec l'augmentation de la dose. Cela s'accorde avec les résultats de Canon et Lippa (1977), Canon (1979) et de Ford et Fowler (1979) obtenus chez le rat et le singe.

Pour ce qui concerne le type d'erreur et la distribution temporelle des réponses, il y a une amélioration pour 1 mg/kg, une augmentation des réponses au click aléatoire (DY) et des réponses tardives (DO) pour les 3 autres doses. Les DY plus nombreux résultent peut-être d'une plus grande sensibilité aux stimuli externes ou d'une perturbation de l'inhibition, laquelle n'est plus soutenue suffisamment par la régulation temporelle. Cette perturbation de la distribution temporelle des réponses est une propriété des neuroleptiques classiques. (voir chap. 2, parag. 1.1.3.). L'augmentation de la dispersion des réponses au-delà des 9 sec. (DO) est, quant à elle, en accord avec la conclusion de Fontaine et Richelle (1969) disant que les effets du neuroleptique consistent en un ralentissement dans l'intégration et le déclenchement de l'acte moteur, sans atteinte, aux doses moyennes, à la qualité des processus de la régulation temporelle.

Les conduites adjacentes ne sont pas significativement modifiées par la clozapine. On observe cependant une augmentation générale de cette activité pour les 3 doses supérieures (4, 7, 10 mg/kg) mais elle est non significative.

Ceci va à l'encontre d'une des propriétés reconnues pour la clozapine, à savoir une diminution de l'activité motrice spontanée (Bürki, 1974; Press, 1979; Kovacic, 1986).

Certains effets secondaires apparaissent également, surtout pour les 2 doses supérieures. Parmi ceux-ci, le système extrapyramidal semble particulièrement affecté. Ces résultats s'opposent à ce qui est décrit dans la littérature, à savoir que la clozapine n'affecte pas le système extrapyramidal. (chap. 2, parag. 1.2.1).

Suite à l'étude de la clozapine en aiguë, nous avons étudié la performance des chiens soumis à une administration quotidienne de clozapine pendant 10 jours. Dans cette étude, les chiens sont passés en séance 4 heures après l'administration de 4 mg/kg. Ce délai correspond au moment où les effets manifestés sont maximaux.



### 3. ETUDE DE LA CLOZAPINE EN CHRONIQUE (4 mg/kg-4 heures)

#### 3.1. Analyse de la performance

Cette étude a été menée chez 5 chiens pendant 10 jours consécutifs. Quotidiennement, ils ont reçu 4 mg/kg de clozapine, la séance de travail commençant 4 heures après cette administration (orale).

##### -Temps total et temps libre :

La figure **3.1.** révèle une augmentation hautement significative du temps total le 2ème, le 4ème et le 7ème jour. Cet effet est particulièrement marqué les deux premiers jours. Ensuite, la différence est non significative pour le 10ème jour. La courbe établie pour le temps libre ressemble à celle du temps total. Comme pour l'étude menée en aïgue, la variabilité individuelle est un paramètre prédominant. Ainsi, pour Khalla, l'augmentation du temps total est déjà non significative à partir du 4ème jour, tandis que pour Joseph, la différence n'est significative que le 4ème et le 7ème jour du traitement. (figures **3.3.** et **3.4.** ).

Il faut attendre l'analyse des conduites adjacentes pour préciser les causes et les conséquences de ces augmentations.

##### -Nombre d'erreurs

Comme pour le temps total et le temps libre, les effets maximaux de la clozapine se situent les 4 premiers jours. L'augmentation du nombre d'erreurs est hautement significative le 2ème jour et significative le 4ème jour. Ensuite aucune différence significative n'est observée. (cfr figures **3.5**)

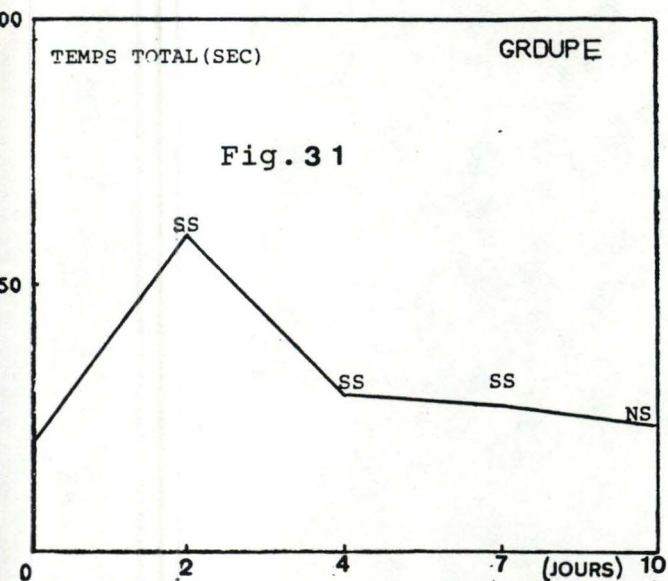


Fig.3.1.:Evolution du temps total pour l'étude en chronique. (10 jours, 4 mg/kg, + 4 heures).

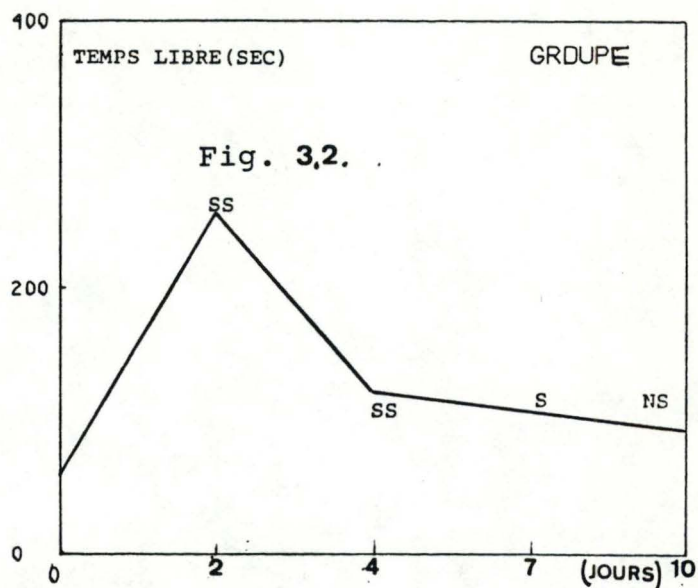


Fig.3.2.:Evolution du temps libre pour l'étude en chronique. (10 jours, 4 mg/kg, + 4 heures)

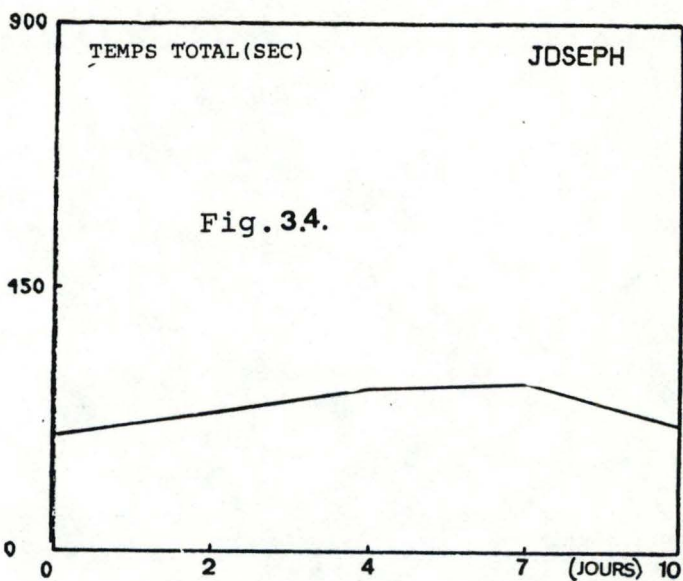
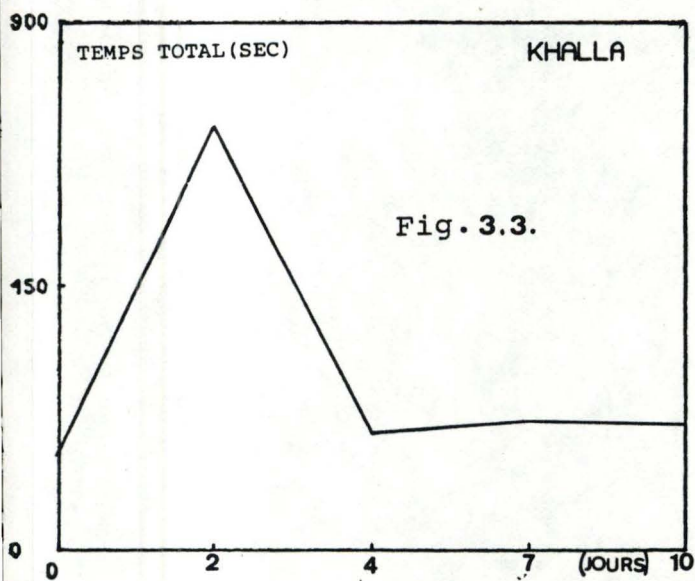


Fig. 3.3et 34.:Evolution du temps total de séance pour l'étude en chronique. (10 jours, 4 mg/kg, + 4 heures).



Il se développe donc un effet de tolérance qui se répercute sur le temps total, le temps libre et le nombre d'erreurs qui reviennent au niveau de base dès le 3ème jour. Cependant, tous les chiens ne réagissent pas de la même façon. Keaton répond assez fortement à la clozapine par un nombre d'erreurs très important. Il réalise en effet plus de 22 erreurs le 2ème jour alors que la valeur du groupe est de 14 erreurs. (cfr figure 3.6.). A l'opposé de Keaton, Joseph n'augmente nullement son nombre d'erreurs le 2ème jour. Il faut attendre le 4ème jour pour que se marque une augmentation significative, laquelle devient non significative dès le 7ème jour. (cfr figure 3.7.).

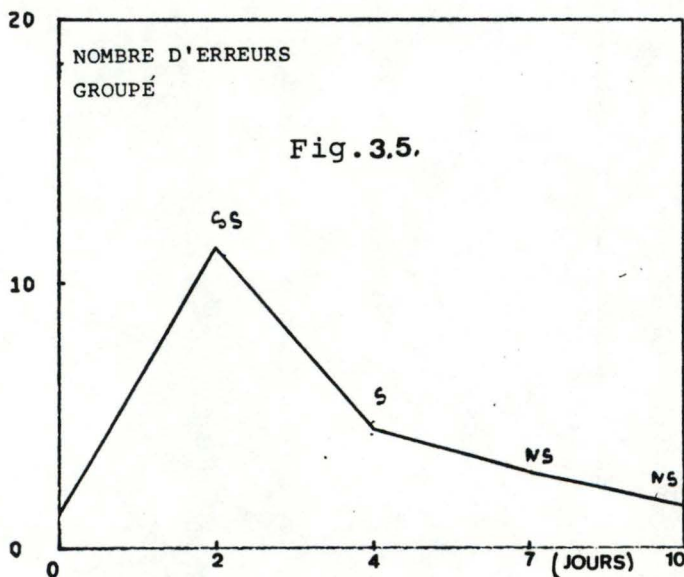
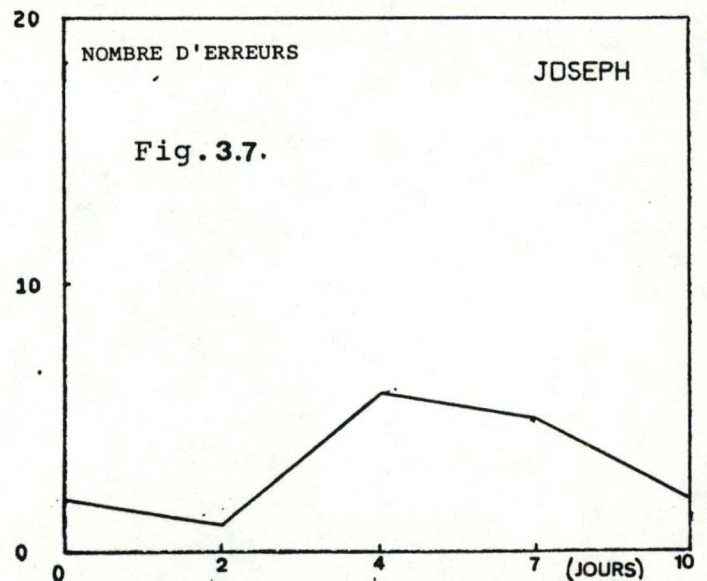
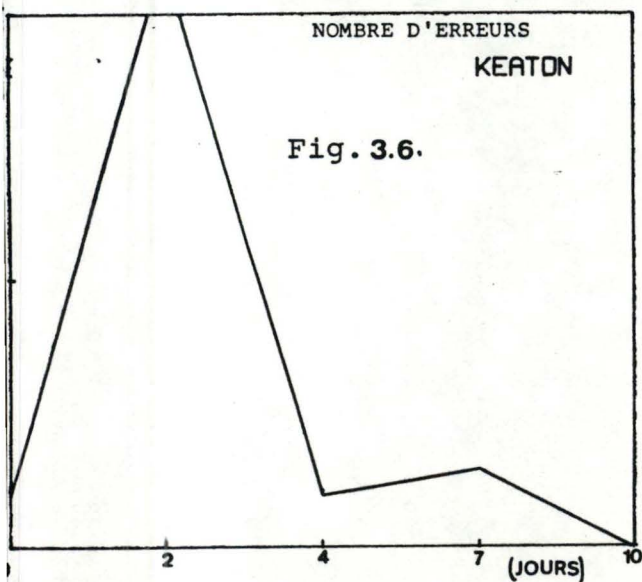


Fig. 3.5.à 3.7.: Evolution du nombre d'erreurs pour l'étude en chronique.



La figure 3.8. révèle une diminution du taux de réponses le 2ème jour (hautement significatif). Ces résultats concordent avec ce qui est habituellement reconnu pour la clozapine, à savoir qu'elle diminue le taux de réponses (Canon, 1977 et 1979 : étude chez le rat et le singe; Ford et Fowler, 1979 : étude chez le rat en FR 20).

Au-delà du 3ème jour, la différence observée est non significative. Il semble que cela résulte de l'apparition d'un phénomène de tolérance. Le taux de réponses est le 4ème paramètre pour lequel nous observons un retour plus ou moins rapide à la ligne de base après une détérioration maximale le 2ème jour.

Contrairement aux temps des séances ou au nombre d'erreurs, la variabilité des valeurs obtenues pour le taux de réponses est très réduite : l'allure générale de la courbe est la même pour tous les chiens.

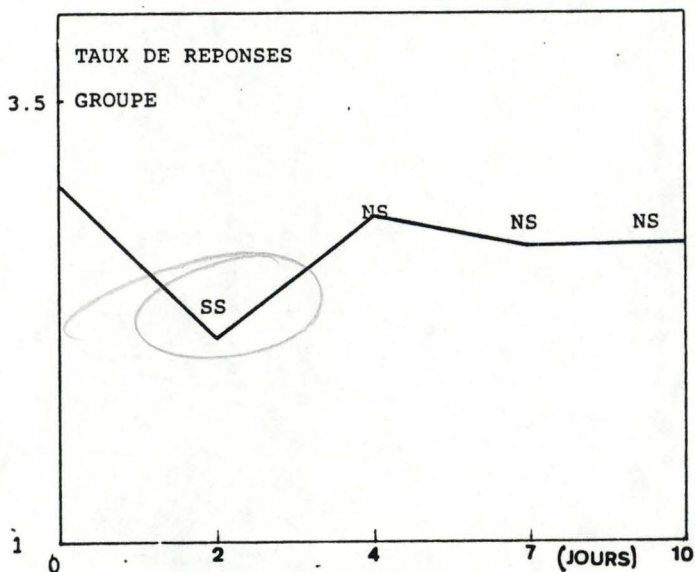


Fig.3.8. :Evolution du taux de réponses pour l'étude en chronique. (10 jours, + 4 mg/kg, + 4 heures).

- Types d'erreurs et distribution temporelle des réponses

La figure 3.9. décrit la distribution temporelle des réponses pour la séance contrôle précédant l'étude en chronique.



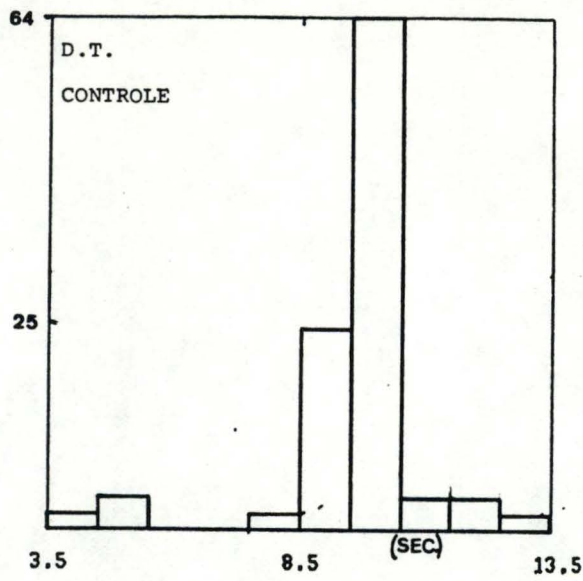


Fig. 3.9: Distribution temporelle des réponses pour la séance contrôle.

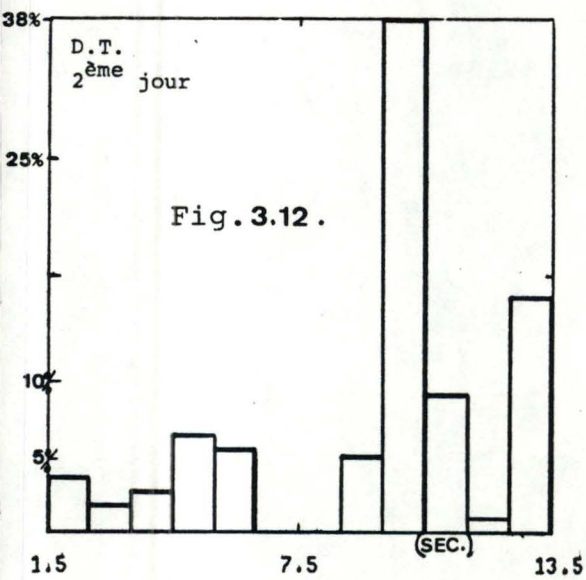


Fig. 3.12.

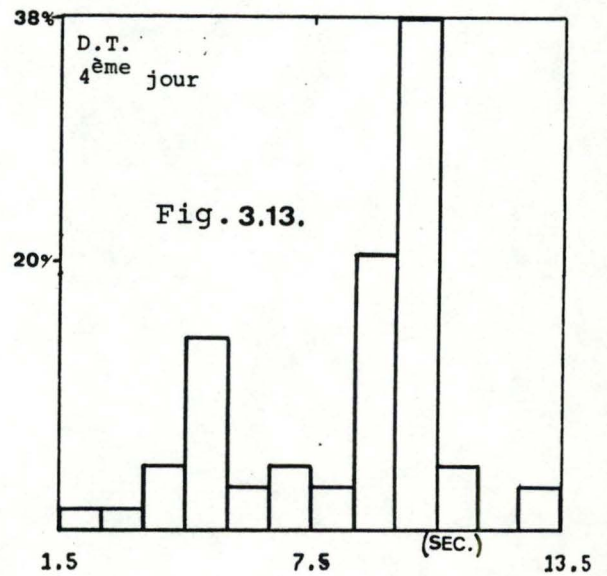


Fig. 3.13.

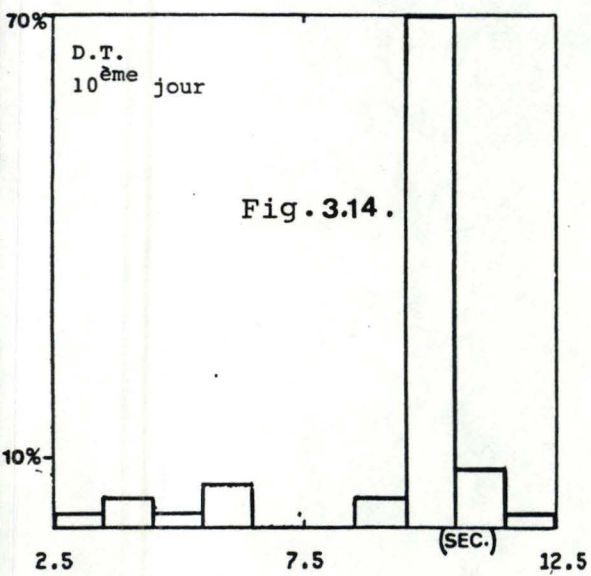


Fig. 3.14.

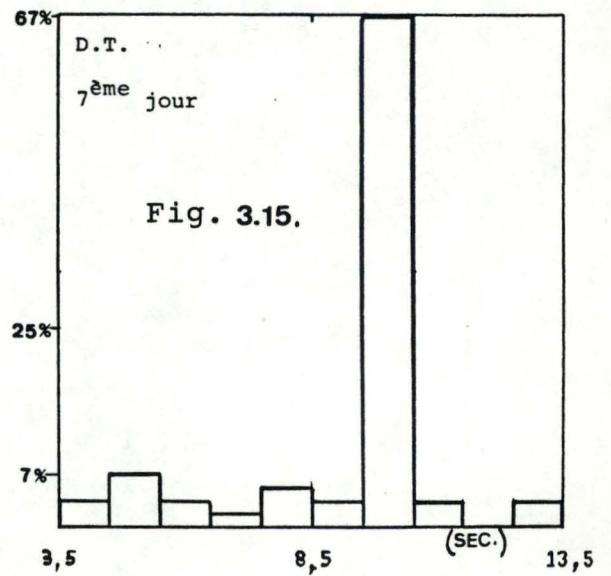


Fig. 3.15.

Fig. 3.12 à 3.15: Distribution temporelle des réponses pour l'étude en chronique (10 jours, 4 mg/kg, + 4 heures).

Elle correspond à une distribution caractéristique d'une bonne séance : peu de DY (réponses vers 4.5 sec.) et beaucoup de réponses au click fixe.

Le 2ème jour, (fig. 3.12) il y a une perturbation de cette distribution temporelle. On observe plus de réponses tardives (DO) et plus de réponses au click aléatoire (DY). Cette recrudescence de DY prouve que les chiens restent très sensibles à ce stimulus.

Le 4ème jour, cette perturbation persiste. Elle est moins marquée pour les DO mais les DY sont plus nombreux. Le pourcentage de réponses correctes est inférieur à ce qui est réalisé en contrôle (38 % contre 64 %).

Le 7ème jour, les DO et les DY sont presque revenus aux valeurs obtenues en contrôle. Le nombre de bonnes réponses revient à un seuil élevé. Cette tendance se confirme le 10ème jour (figures 3.14. et 3.15.). La perturbation de la distribution temporelle des réponses causée par la clozapine ne se maintient donc que 4 jours sur un total de 10 jours de traitement.

### 3.2. Les conduites adjacentes

Comme pour l'étude effectuée en aiguë, nous utilisons la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente pour étudier l'influence de la clozapine sur ce type de conduite. Cette longueur correspond au nombre moyen de conduites adjacentes produites après chaque essai.

La table 3.1. révèle que la clozapine administrée en chronique (4 mg/kg-délai : 4 heures) n'affecte pas de manière significative la longueur moyenne de la séquence comportementale.

Cependant, nous pouvons observer une tendance générale à l'augmentation principalement pour les 4 premiers jours du traitement, mais cette hausse est non significative, en partie à cause de la variabilité plus importante le 2ème jour.



## COMPORTEMENTALE ADJACENTE

CLOZAPINE CHRONIQUE

-

4mg/kg

-

4 heures

	$\bar{X}$	Variance	N	Test T
Contrôle	1,626	0,251	5	
1er jour	2,241	0,358	5	NS
4ème jour	2,011	0,134	5	NS
7ème jour	1,725	0,086	5	NS
10ème jour	1,845	0,030	5	NS

Unité de  $\bar{X}$  : nombre de comportements par essai

Si nous passons à une analyse individuelle, 2 chiens (Karl et Keaton) augmentent leur longueur séquentielle moyenne. Pour Karl, cette augmentation est hautement significative le 2ème et le 4ème jour (valeurs obtenues : 2.6 et 2.3). Quant à Keaton, la différence n'est hautement significative que le 2ème jour, ensuite tout est non significatif.

- KARL : En étudiant plus spécifiquement les conduites adjacentes pour les 4 premiers jours, nous enregistrons un nombre élevé de mictions et d'explorations. Les erreurs réalisées sont des DX ou des DY, aucun DO. Les DX sont tous obtenus pour des temps inférieurs à 4 secondes d'inhibition sur planche. Les différents types de réponses observés chez Karl étant fréquemment suivis de visites, il semble qu'il faille plus considérer l'intervention d'une perturbation des processus d'inhibition plutôt qu'un manque de motivation pour le "travail". Il peut également s'agir d'une plus grande sensibilité pour l'environnement (explorations nombreuses et en des coins inhabituellement explorés, grand nombre de DY, ...).

- KEATON : Le 2ème jour de l'étude en chronique, Keaton a besoin de répondre plus de 30 fois pour obtenir les 8 renforcements. Pendant cette séance, il émet des vocalisations dans toute la pièce, alors qu'habituellement il n'aboie que sur la planche. Chez lui, ce sont les DO (dépassements du délai) qui prédominent. A plusieurs reprises, il sort correctement de la planche ( C et CA) mais ne fait pas de visite, malgré de nombreuses hésitations au pied du distributeur. Il y a , comme chez Karl, une augmentation des explorations.

Lors de certains essais réussis dans cette séance, Keaton sursaute quand le renforcement tombe dans la mangeoire. Lors de certains retours sur planche, il semble réagir au bruit de ses pattes sur la planche. Ces deux dernières remarques témoignent d'une hausse de la sensibilité de ce chien pour les stimuli de son environnement.



Cette observation s'oppose à l'effet de déconnection attribué aux neuroleptiques (chapitre 1, parag.1.2.2.).

### 3.3. Les effets secondaires

Les effets secondaires observés dans cette étude ressemblent à ceux qui étaient notés pour l'étude en aigüe. Nous retrouvons la sialorrhée, les pertes d'équilibre, les nombreuses difficultés pour manger les renforcements ainsi que pour sauter sur le distributeur. (voir table 3.2.).

Les pertes d'équilibre observées semblent résulter d'une atteinte au système extra-pyramidal (cfr annexe 4.). Ces effets, ainsi que les mordillements et les grattages, sont confirmés par Cohen (1981, étude réalisée chez le Beagle).

Certaines de ces perturbations vont persister jusqu'au 10ème jour du traitement : difficultés de manger les renforcements, l'hypersalivation, mictions et/ou défécations éparses et nombreuses. Pour ce qui concerne plus spécialement les mictions et les défécations, il semble qu'elles soient dûes en partie à un incontrôle des sphincters.

Les effets secondaires concernant le système moteur et le ptosis palpébral s'atténuent et disparaissent endéans les 4 premiers jours de l'étude. Des phénomènes de tolérance sont certainement responsables en grande partie de ces disparitions. Ces résultats concordent avec ce qu'affirment plusieurs auteurs (Asper, 1973; Waters et Seeman, 1977; Von Stralendorff, 1976, cité dans Biazzi, 1980). Ainsi, dans une étude en chronique (14 jours) menée chez des souris, Biazzi et Fregnan (1980) observent une amélioration de la coordination motrice et la réapparition du réflexe de redressement dès le septième jour, alors que ces deux paramètres étaient fort perturbés après la première administration de 20 mg/kg (P.O) de clozapine.

T A B L E 3.2.

CLOZAPINE CHRONIQUE : EFFETS SECONDAIRES

145

4 mg/Kg - 4 heures

EFFETS SECONDAIRES.	JOURS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
- Sialorrhée	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
- Perte d'équilibre	++	+	0	0	0	0	0	0	0	0
- Tremblements des pattes	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Ptosis palpébral	++	+	0	0	0	0	0	0	0	0
- Difficulté de manger le renforcement	+	++	++	+	++	+	0	+	0	+
- Aboiements altérés	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Grattage/ mordillements	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Mictions/Défécations éparses et abondantes	+	+	0	0	++	++	+	+	++	+
- Difficulté de saut	++	+	+	0	0	0	0	0	0	0

n = 5

+	= 1 chien
++	= 2 ou 3 chiens
+++	= 4 ou 5 chiens



Les effets secondaires de la clozapine se répercutent sur les conduites collatérales de certains chiens. Par exemple, pour Karl, on note à plusieurs reprises des positions inhabituelles sur planche (oblique arrière ou parallèle arrière au lieu d'oblique avant). Lors de certains essais, le chien ne revient pas correctement sur la planche mais produit quand même ses conduites collatérales habituelles hors planche (PH). Cette erreur de positionnement est le signe d'une perturbation de la discrimination spatiale. Cependant, ces modifications des conduites collatérales ne s'accompagnent pas systématiquement d'une réponse correcte ou erronée. L'analyse comportementale est intéressante en chronique dans la mesure où elle peut nous renseigner sur d'éventuelles modifications de stratégie. Ainsi, le 4ème jour de traitement, Khalla ne fait plus aucune erreur. (Le 2ème jour, il avait fait 16 erreurs). Sur le plan comportemental, on observe une stratégie de saut différente (prise d'élan de plus loin). Cependant, dans la plupart des cas, ces modifications sont assez réduites.

En conclusion, pour les études en chronique (4 mg/kg-4 heures), les effets sont généralement maximaux les 5 premiers jours du traitement.

Les temps totaux et les temps libres sont augmentés de façon hautement significative le 2ème, le 4ème et le 7ème jour. Ces séances s'accompagnent d'une augmentation hautement significative le 2ème jour et significative le 4ème jour. Ensuite, les différences observées sont non significatives. Malgré l'influence de la variabilité individuelle, des phénomènes de tolérance s'installent plus ou moins rapidement endéans les 10 jours d'expériences.

Conformément avec ce qui est habituellement reconnu pour la clozapine, on observe une diminution du taux de réponses. Mais au-delà du 3ème jour, les valeurs ne sont plus significativement augmentées. On enregistre également des perturbations de la distribution temporelle des réponses, surtout pendant la première moitié de l'étude. Au niveau du groupe, la clozapine ne modifie pas de façon significative la longueur moyenne de la séquence des conduites adjacentes. Par contre, des effets secondaires apparaissent dès les premiers jours. Certains persistent jusqu'à la fin, d'autres disparaissent en cours de traitement.

De cette étude, nous retiendrons principalement la présence de perturbations du système moteur. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Cohen (1981) chez le Beagle. L'apparition de la tolérance est, quant à elle, confirmée par Biazzi et Fregnan (1980) dans une étude chronique menée chez des souris.



#### 4. Etude du dérivé de clozapine JDL VI en aiguë

Ce dérivé, synthétisé par Delarge J. (Université de Liège), a été testé en aiguë aux doses de 7, 13 et 19 mg/Kg. La méthode de préparation et d'administration du produit est la même que celle utilisée pour la clozapine.

Rappelons que cette substance a fait l'objet d'un screening préliminaire (Dresse A., Université de Liège) au cours duquel elle a démontré un effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale chez le rat (cfr. annexe 1).

##### 4.1. Analyse de la performance.

###### - Temps total et temps libre (T.T. et T.L.)

A 7 mg/Kg, nous ne relevons pour le groupe aucun effet significatif sur le temps total et le temps libre. Sur le plan individuel, seul Karl augmente son temps de séance de façon hautement significative 1 heure après ingestion du dérivé.

Pour les deux autres doses (13 et 19 mg/Kg), ces paramètres sont significativement plus élevés 4 heures après administration du JDL VI. (figures 4.1., 4.2. , 4.3. ). A 1 heure et au-delà de 4 heures, tout est non significatif.

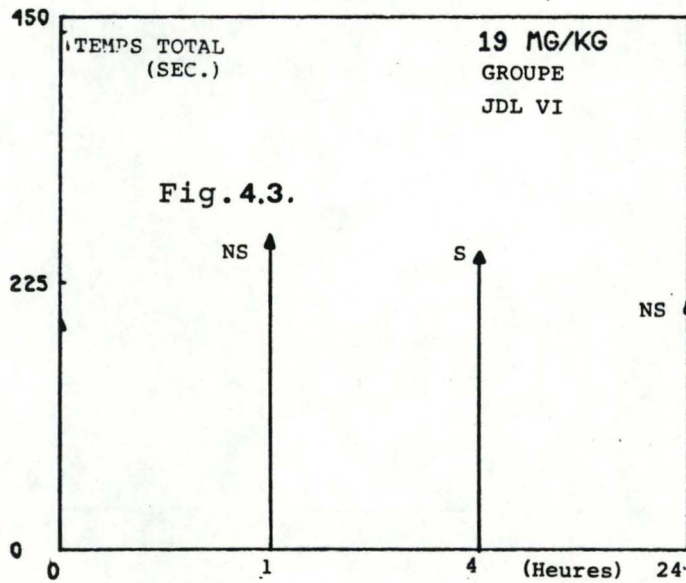
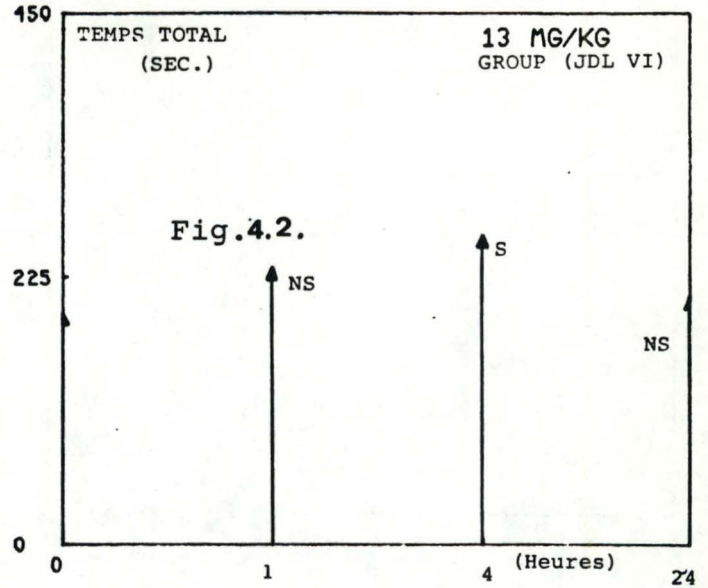
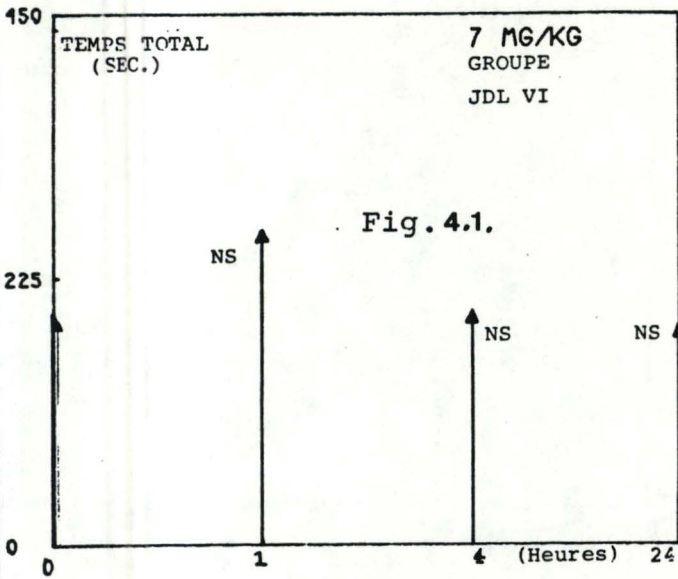
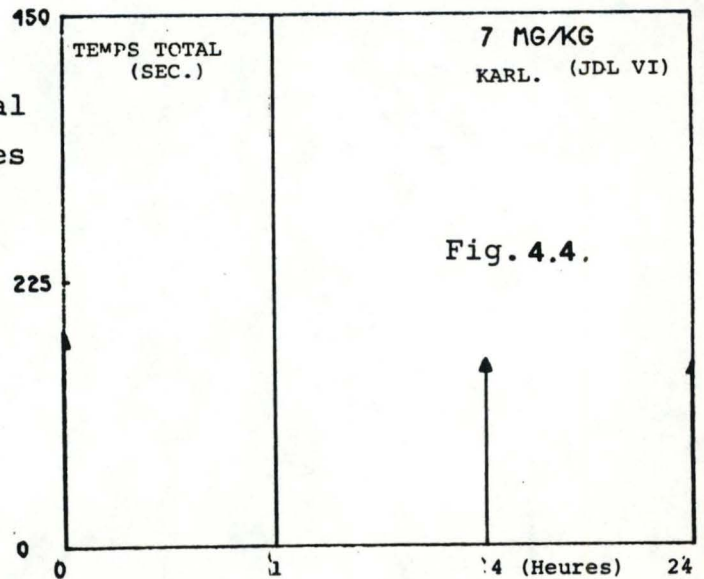


Fig. 4.1. à 4.4.: Evolution du temps total de séance en fonction des doses et des temps post-administration du JDL VI.





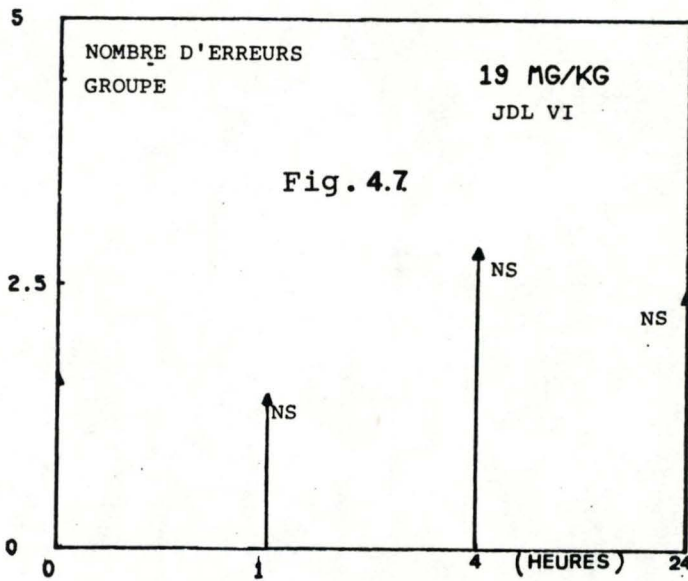
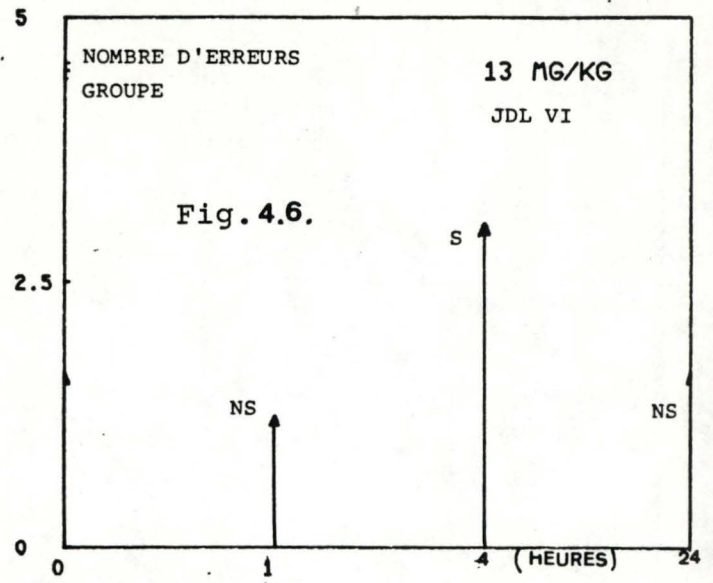
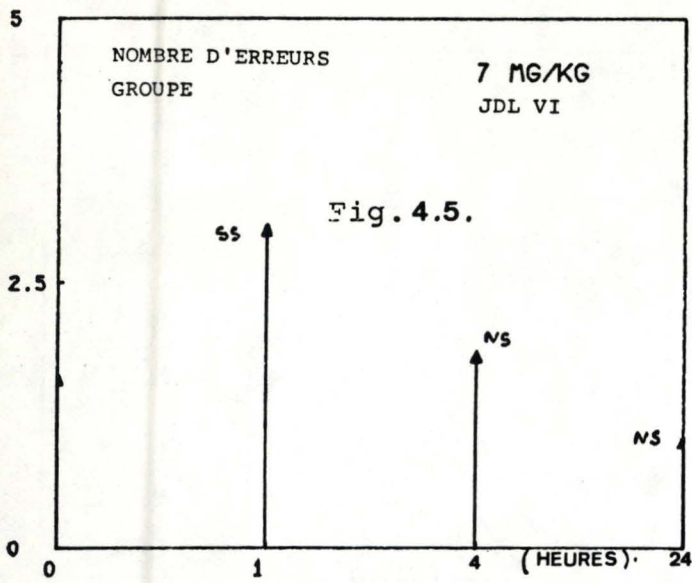


Fig. 4.5. à 4.7.: Evolution du nombre d'erreurs en fonction des doses et des temps post-administration du JDL VI.

- Nombre d'erreurs (N.E.)

Pour la plus petite dose (7mg/Kg), le nombre d'erreurs n'est pas significativement modifié, malgré une augmentation enregistrée 1 heure après l'ingestion du dérivé. Pour 13 et 19 mg/Kg, ce paramètre est significativement augmenté à 4 heures. Pour les autres heures post-administration, tout est non-significatif. (figures 4.5 à 4.7).

- Taux de réponses

Les figures 4.8., 4.9. et 4.10. révèlent un taux de réponses significativement diminué 1 heure (pour 7 et 19 mg/Kg) et 4 heures (pour 13 et 19 mg/Kg) après administration du JDL VI.

Si nous envisageons la distribution temporelle des réponses, aucune relation claire ne peut être établie entre l'importance des doses et les effets observés. Il semble, en effet, que la variabilité individuelle intervienne en grande partie dans les modifications des valeurs contrôles.

Par exemple, nous observons une augmentation significative du nombre d'erreurs 4 heures après ingestion de 13 mg/Kg. Sur le plan individuel, seuls 2 chiens vont dans le sens de ces résultats. Un chien ne modifie pas son nombre d'erreurs, et les deux autres l'améliorent. De plus, nous n'obtenons la relation "dose-effet" pour aucun de ces paramètres étudiés. Selon Delarge J. l'absence de relation "dose-effet" peut s'expliquer par l'instabilité du dérivé JDL VI en milieu acide. Il y aurait donc une destruction plus ou moins importante du produit au niveau gastrique, avant qu'il ne puisse être assimilé. Afin de contourner ce problème, nous avons repris une étude de ce dérivé avec des gellules enrobées à l'acétophtalate. La dose utilisée est 7mg/kg.



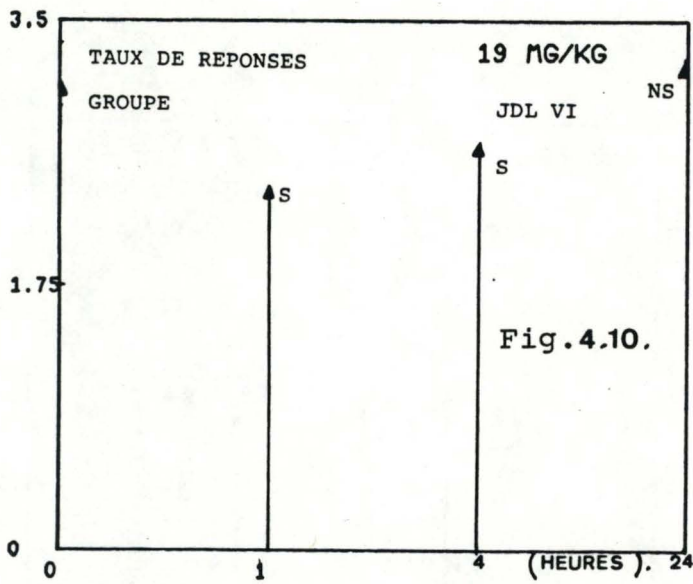
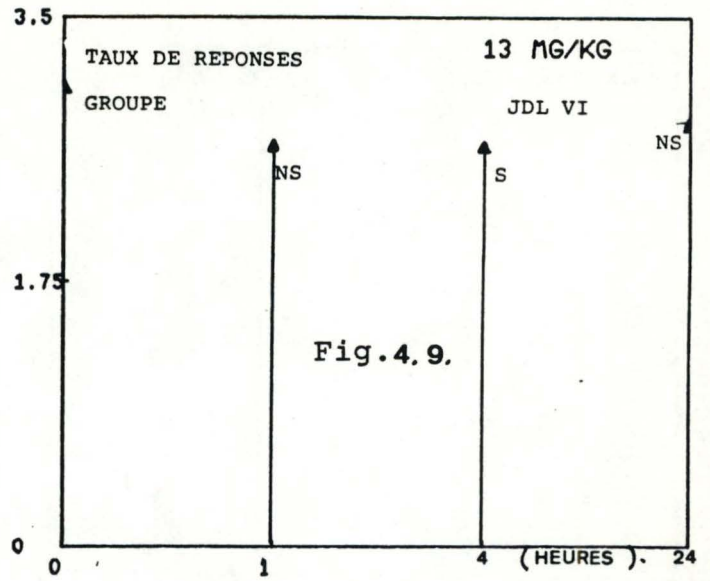
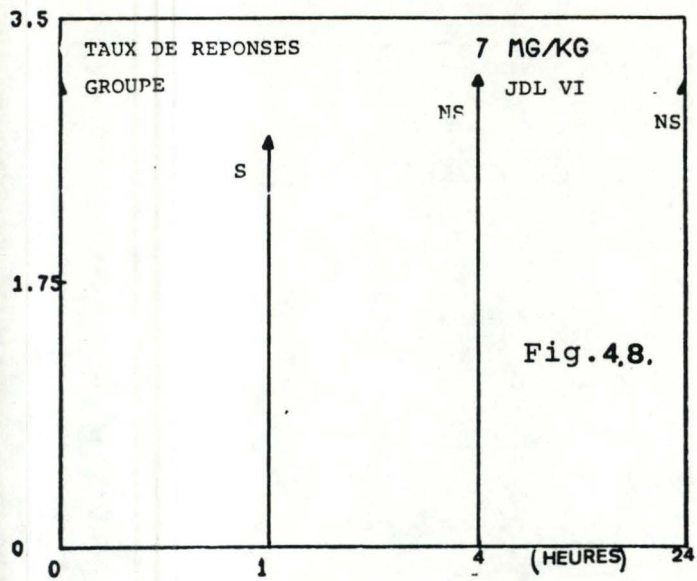


Fig. 4.8. à 4.10. : Evolution du taux de réponses en fonction des doses et du temps post-administration du JDL VI.

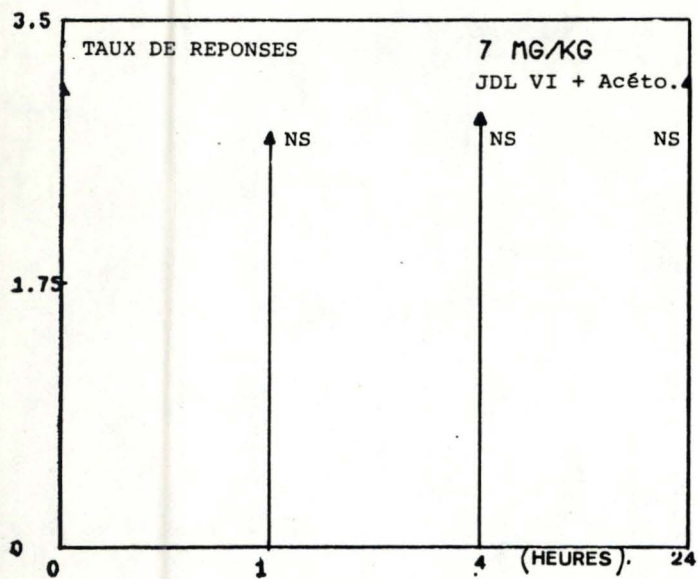


Fig. 4.11.

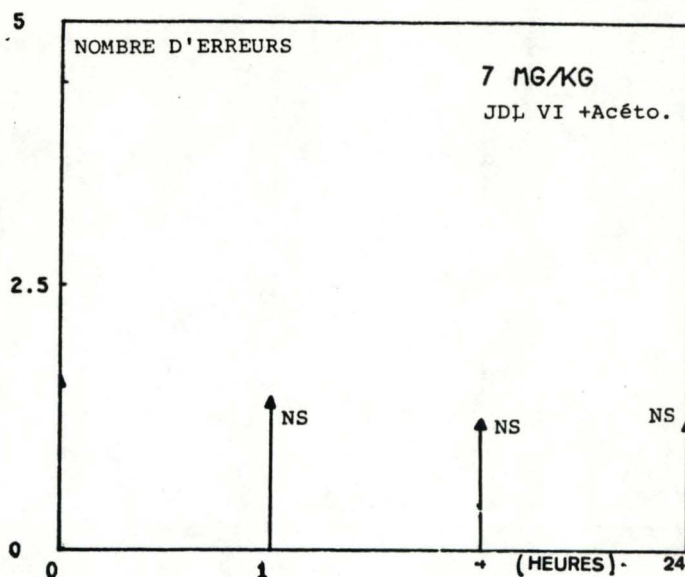


Fig. 4.12.

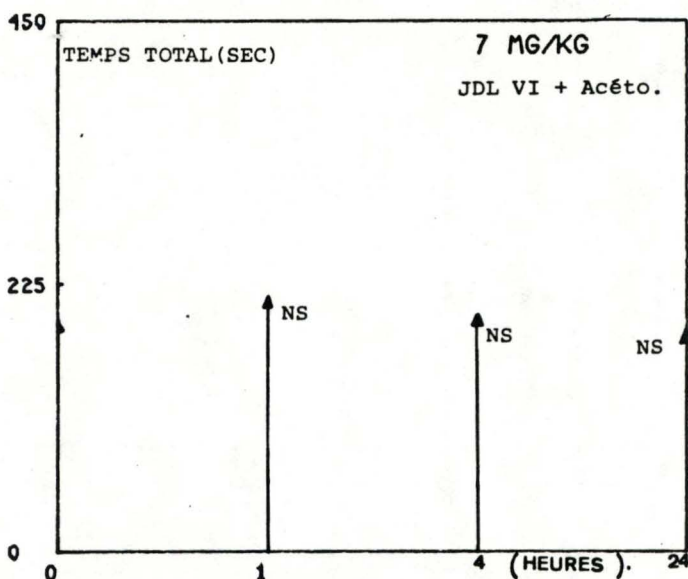


Fig. 4.13: Evolution du temps total en fonction du temps post-administration de 7 mg/kg de JDL VI (+ acétophtalate).

Fig. 4.11, 4.12: Evolution du taux de réponses et du nombre d'erreurs en fonction du temps post-administration de 7 mg/kg de JDL VI (+ acétophtalate).



Les résultats obtenus sont représentés par les figures 4.11 à 4.13. Aucune différence significative n'est obtenue pour le temps total, le nombre d'erreurs et le taux de réponses, tant à 1 heure qu'à 4 heures.

Suite à ces résultats, nous avons arrêté les expériences avec le produit JDL VI pour étudier le dérivé JDL V. Celui-ci a révélé une action sur le système dopaminergique de l'aire tegmentaire ventrale chez le rat. (Dresse A. : voir annexe n°1 ).

## 5. ETUDE DU DERIVE DE CLOZAPINE JDL V. EN AIGUE

### 5.1. Analyse de la performance

Ce dérivé a été testé aux doses de 1, 5, 10 et 20 mg/Kg.

#### - Temps total et temps libre (T.T. et T.L.)

Il n'y a aucun effet significatif observé à la plus faible dose testée (figure 5.1.). Par contre, avec les 3 autres doses, il y a augmentation significative de ces deux paramètres 1 et 4 heures après l'administration orale. Il est ici intéressant de remarquer que l'augmentation du temps total et du temps libre (T.T. et T.L.) est déjà significative 1 heure après ingestion de 5 mg/Kg.

Ce résultat diffère de celui que nous avons obtenu avec la clozapine en aigüe. En effet, pour le même temps post-administration, aucun des deux paramètres n'augmentait de façon significative avec la clozapine.

#### - Nombre d'erreurs (N.E.)

La figure révèle que le dérivé JDL V. n'affecte pas de façon significative le nombre d'erreurs aux 2 doses inférieures.

Pour 10 mg/Kg et 20 mg/Kg, on enregistre une hausse générale de ce paramètre. Cependant, ce n'est significatif qu'à 1 heure pour 20 mg/Kg et à 4 heures pour 10 mg/kg. (figures 5.6 et 5.7.). C'est la variabilité individuelle qui explique en grande partie cette particularité.



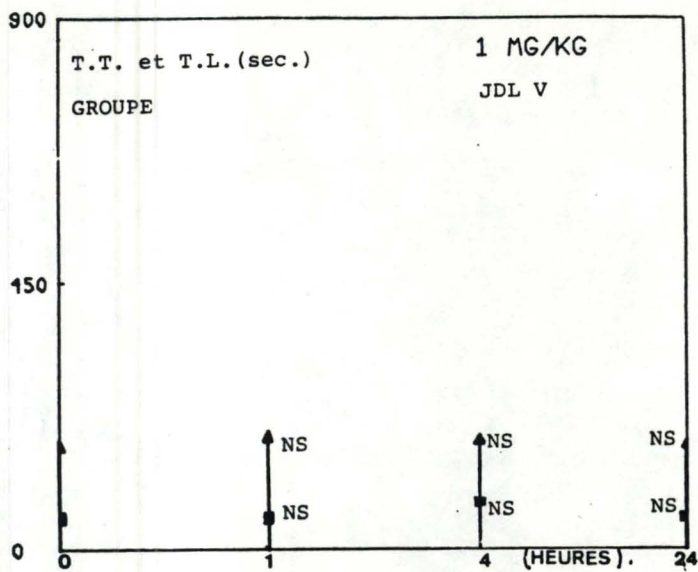


Fig. 5.1.

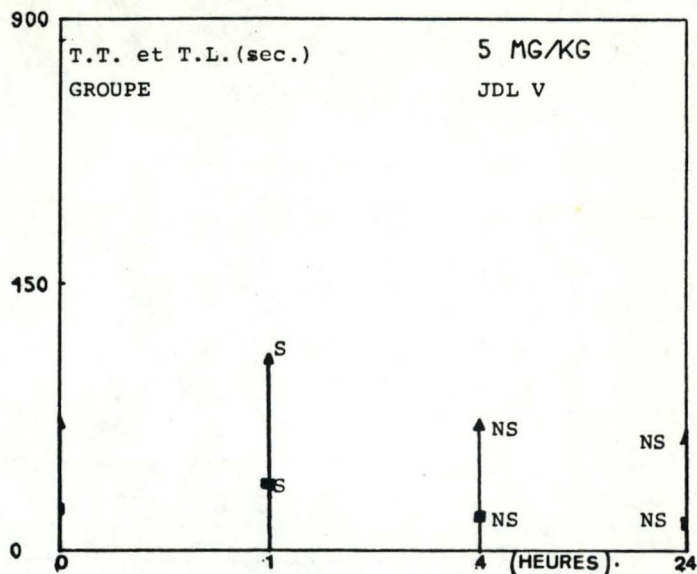


Fig. 5.2.

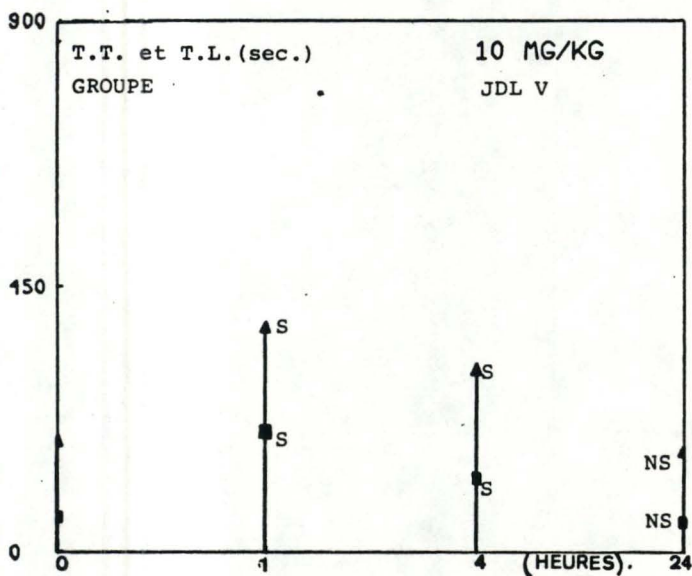


Fig. 5.3.

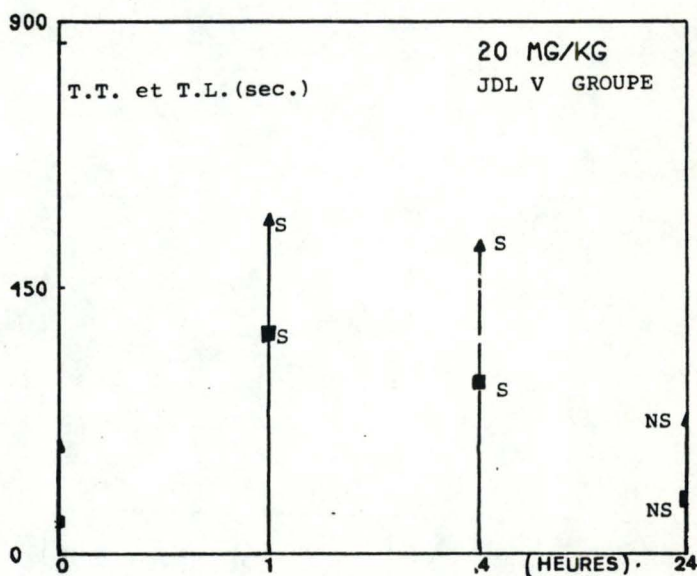


Fig. 5.4.

Fig. 5.1. à 5.4. : Evolution des temps totaux et libres en fonction de la dose et du temps post-administration du JDL V.

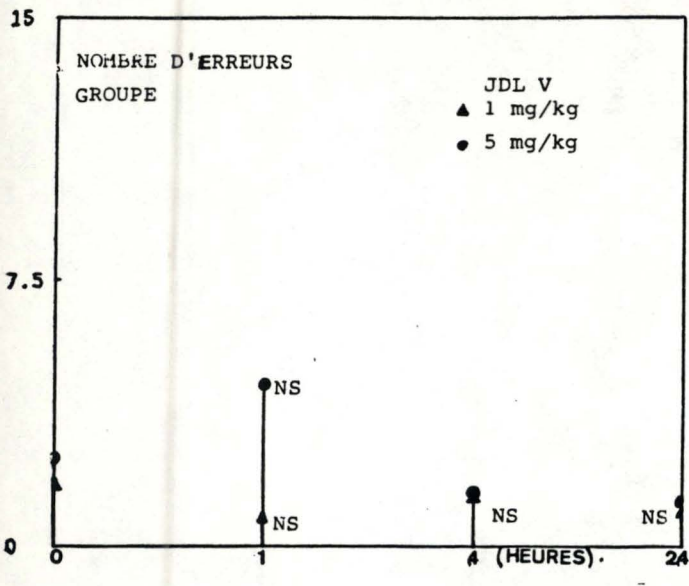


Fig. 5.5.

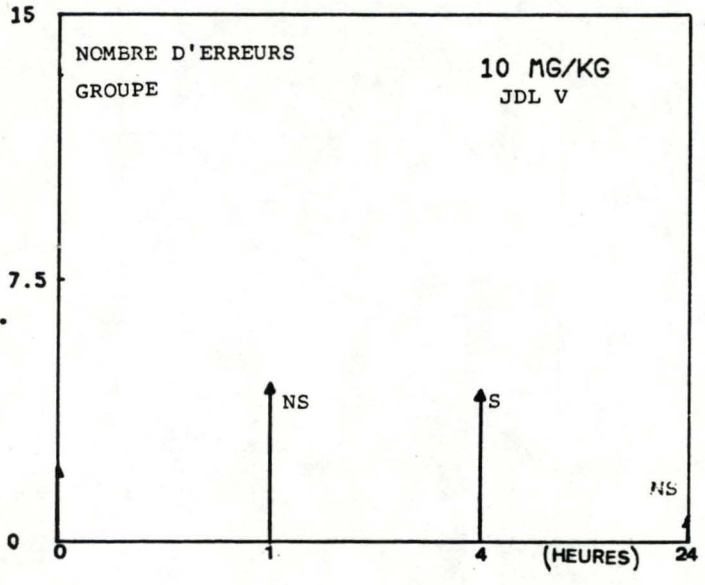


Fig. 5.6.

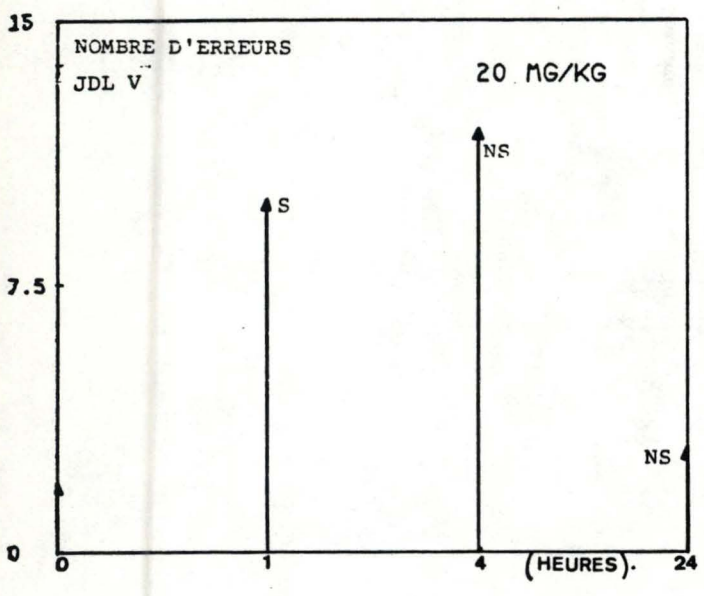


Fig. 5.7.

Fig. 5.5. à 5.7. : Evolution du nombre d'erreurs en fonction de la dose et du temps post-administration du JDL V.



Par exemple, 1 heure après ingestion de la plus forte dose, trois chiens dégradent de façon très nette leur performance, tandis que Khalla et Joseph ne commettent aucune erreur. Ensuite, à 4 heures, deux chiens améliorent leur performance alors que Khalla et Joseph la dégradent.

Pour ce dérivé, l'effet sur le nombre d'erreurs est moins important que pour la clozapine, laquelle provoque une augmentation hautement significative des erreurs 4 heures après ingestion de 4 mg/Kg.

#### - Taux de réponses

Le taux de réponses diminue significativement 1 et 4 heures après ingestion de 10 mg/kg de JDL V. Pour 1 et 5 mg/Kg, on observe également une diminution de ce paramètre, mais elle est non-significative. (figure 5.8.). Cette figure montre également que la relation "dose-effet" est obtenue quant à l'action du JDL V. sur le taux de réponses. A ce point de vue, les effets de ce dérivé ressemblent à ceux de la clozapine (paragraphe 2.1. de ce chapitre). Cependant, à la différence de la clozapine, la relation "dose-effet" est déjà présente au moins une fois significativement 1 heure après ingestion.

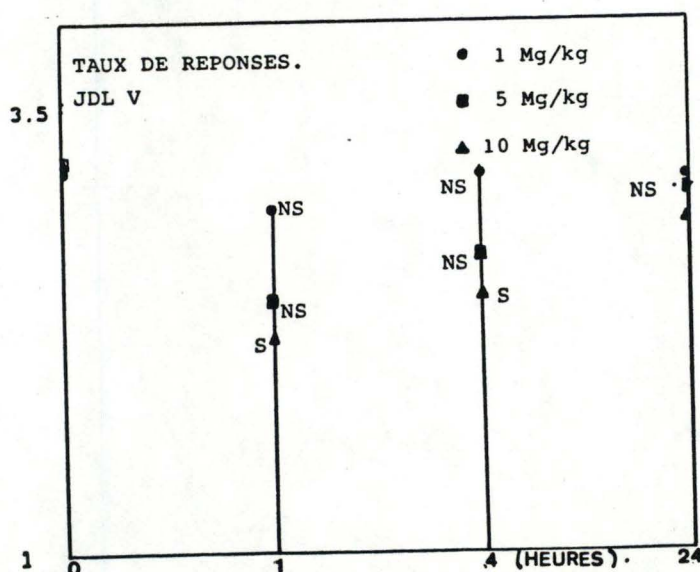


Fig. 5.8.: Evolution du taux de réponses en fonction de la dose et du temps post-administration du JDL V.

- Types d'erreurs et distributions temporelles des réponses  
(D.T.)

La distribution temporelle caractérisant la séance contrôle est représentée par la figure 5.9. La grande majorité des réponses est correcte.

A 1 heure, pour 1 mg/Kg, on observe une légère amélioration de la performance qui résulte d'un resserrement de la distribution temporelle des réponses. Il n'y a plus de DZ, et moins de DX et de DY que pour la séance contrôle. (figure 5.10).

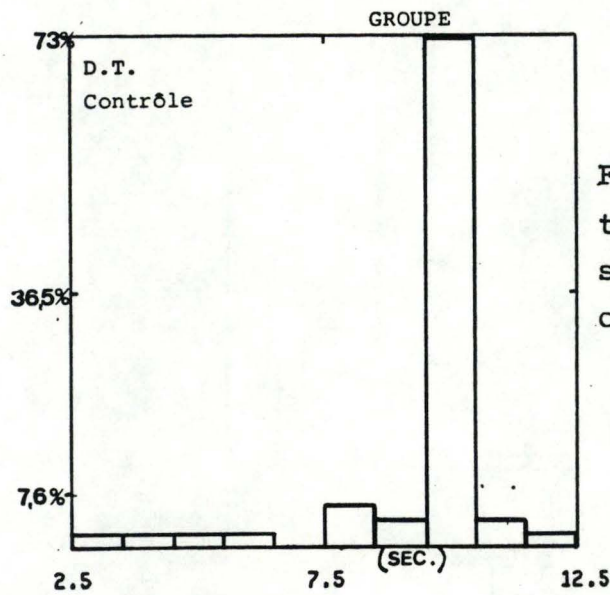


Fig. 5.9: Distribution temporelle des réponses pour la séance contrôle.

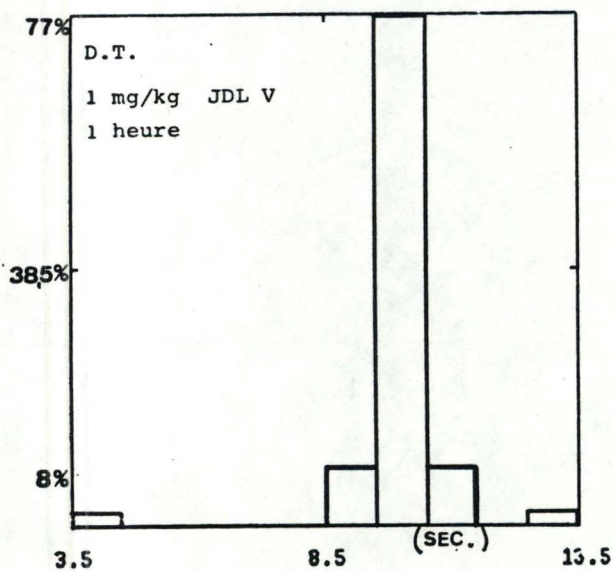


Fig. 5.10.

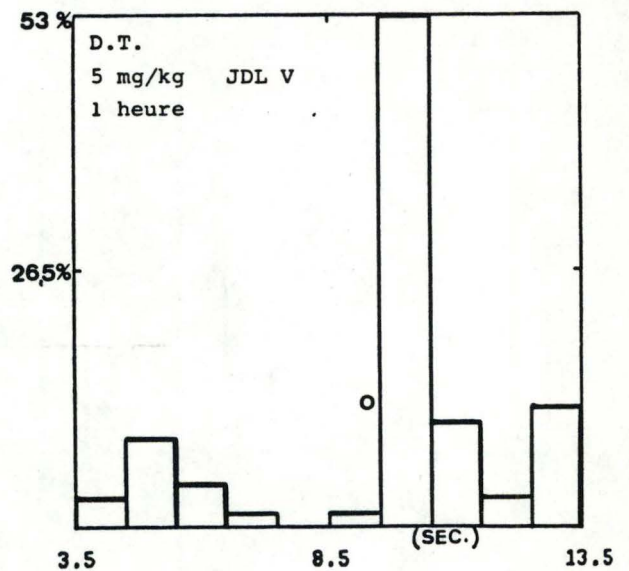


Fig. 5.11.

Fig. 5.10 et 5.11: Distribution temporelle des réponses 1 heure après ingestion de 1 et 5 mg/kg de JDL V.



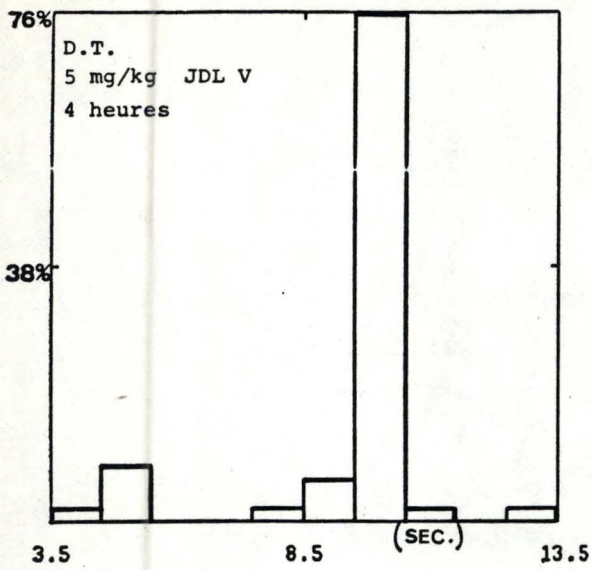


Fig. 5.12.

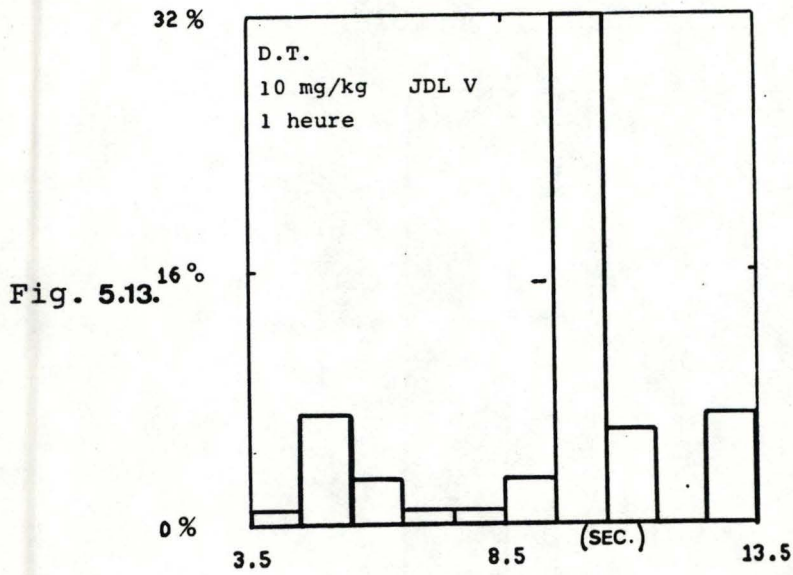


Fig. 5.13.

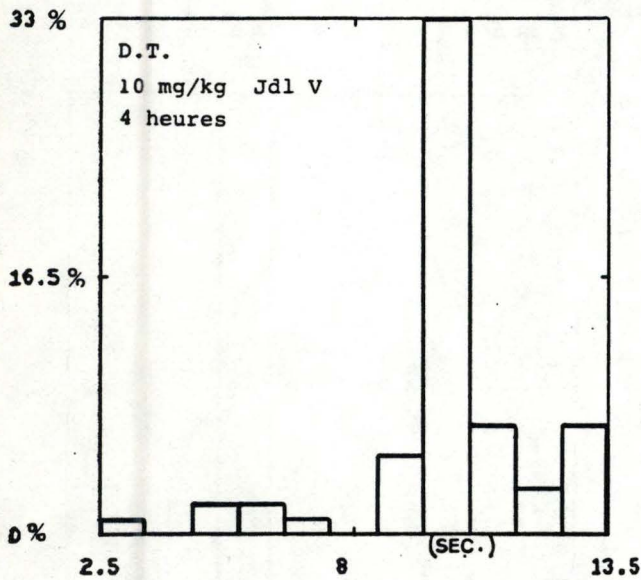


Fig. 5.14.

Fig. 5.12 à 5.14: Distribution temporelle des réponses en fonction de la dose et du temps post-administration du JDL V.

Pour la dose de 5 mg/kg, l'effet maximum est observé dès la 1ère heure post-administration. Il consiste en une diminution du nombre de réponses correctes suite à des DY et des DO plus nombreux. (figures 5.11 et 5.12). Ensuite, 4 heures après l'ingestion de cette dose, la distribution observée est analogue à celle que nous obtenons lors de la séance contrôle.

Les perturbations causées par la dose de 10 mg/Kg sont semblables à la dose précédente, à savoir une hausse du nombre des DY et des DO. Pour cette dose, les DO sont encore relativement nombreux à 24 heures. (figures 5.13 et 5.14).

Ces effets observés tant pour 5 que pour 10 mg/Kg, ressemblent à ce que nous avons obtenu avec la clozapine en aiguë. Il semble donc que les perturbations enregistrées résultent soit d'une augmentation de la sensibilité aux stimuli environnementaux (DY) soit à une perturbation des processus inhibiteurs. Les DO, quant à eux, résulteraient d'un ralentissement dans l'intégration des processus en jeu dans la régulation temporelle.

L'amélioration du pourcentage de réponses correctes avec 1 mg/Kg correspond à ce qui avait été obtenu suite à l'ingestion de la même dose de clozapine. Elle pourrait être due à un meilleur ajustement temporel du comportement suite à l'effet tranquillisant du dérivé JDL V.



## 5.2. Analyse des conduites adjacentes

La table 5.1. révèle qu'au niveau du groupe, le dérivé JDL V ne modifie pas de façon significative la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente. Si nous faisons une analyse individuelle, nous constatons que ce paramètre est augmenté au moins significativement pour deux chiens (pour  $n = 5$ ) : Keaton et Karl.

- Keaton : il fait significativement plus de conduites adjacentes 4 heures après ingestion de 5 mg/Kg et 1 heure après ingestion de 10 mg/Kg. Aux autres temps et aux autres doses, les modifications sont non-significatives.

- Karl : il augmente son nombre de conduites adjacentes de façon significative 1 heure après administration de 5 mg/Kg de JDL V. De plus, pour Karl, tout est soit hautement significatif (à 1 heure) soit significatif (à 4 et 24 heures) avec 10 mg/Kg. En général, on note plus d'explorations, après une réponse correcte ou erronée. Le dérivé JDL V provoquerait une perturbation des processus inhibiteurs en cours pendant le délai de 9 secondes. Il semble qu'il y ait également une atteinte à la discrimination des stimuli, laquelle expliquerait la présence de DY et de DO plus nombreux. Ceci ne signifie certainement pas une déconnection vis-à-vis de l'environnement. En effet, outre les nombreuses réponses aux clicks, les explorations augmentées sont le signe d'une grande sensibilité du chien pour le local d'expérience. Cette observation correspond à ce que nous avons commenté au sujet des effets de la clozapine sur les conduites adjacentes (voir paragraphe 2.2 dans ce chapitre).

TABLE 5.1. : LONGUEUR MOYENNE DE LA SEQUENCE COMPORTEMENTALE  
ADJACENTE

Dérivé JDL V : 1, 5, 10 mg/Kg  
2ème dérivé aiguë

	$\bar{X}$	VARIANCE	N	TEST T
CONTROLE	1,626	0,251	5	/
1ère dose 1 h	1,549	0,070	5	NS
4 h	1,493	0,186	5	NS
24 h	1,490	0,101	5	NS
CONTROLE	1,485	0,118	5	/
2ème dose 1 h	1,721	0,302	5	NS
4 h	1,678	0,223	5	NS
24 h	1,525	0,113	5	NS
CONTROLE	1,462	0,156	5	/
3ème dose 1 h	1,781	0,045	5	NS
4 h	1,649	0,095	5	NS
24 h	1,448	0,054	4	NS

Unité de  $\bar{X}$  : nombre de comportements par essai



### 5.3 Effets secondaires

La table 5.2. décrit les effets secondaires observés avec ce dérivé. Contrairement à la clozapine, les perturbations notées se concentrent 1 heure après ingestion du produit. L'importance de ces effets secondaires augmente avec la dose. Nous retrouvons ainsi des pertes d'équilibre, des difficultés de saut ainsi que des incoordinations motrices, effets qui résultent probablement d'une atteinte au système extrapyramidal. Parallèlement à l'étude menée avec la clozapine, nous notons des difficultés à manger le renforcement, certaines altérations des aboiements et quelques cas de ptosis palpébral. Certaines de ces perturbations sont présentes également à 4 heures, mais elles sont toutes absentes à partir de 24 heures.

Nous notons pour ce dérivé quelques effets particuliers. Parmi ceux-ci, un chien présente de violents soubressauts du corps, lesquels font parfois sortir involontairement le chien de sa planche (pour 20mg/Kg à 1 heure). L'effet de sédation est lui aussi particulièrement marqué pour la dose la plus forte. Enfin, il est intéressant de souligner l'absence de sialorrhée et de comportements aberrants.

Les modifications que nous observons sur les conduites collatérales sont les mêmes que celles notées avec la clozapine. Ceci ne nécessite donc pas une analyse supplémentaire (voir paragraphe 2.3).

Notons cependant que nous observons ici aussi des réactions aux clicks aléatoires (tourner la tête, se relâcher, aboiement, etc...). Ceci montre encore une fois que le click aléatoire privilégie la mise en évidence du caractère actif de l'inhibition.

TABLE 5.2. FREQUENCE D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES  
POUR LE DERIVE JDL V

Temps après administration	1 heure				4 heures				24 heures			
	dose (mg/kg)											
Effets secondaires	1	5	10	20	1	5	10	20	1	5	10	20
-Sialorrhée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-Perte d'équilibre	0	++	+	+++	0	0	0	+	0	0	0	0
-Difficulté de saut	0	+	+	+	0	0	0	++	0	0	0	0
-Difficulté de manger le renforcement	0	+	+	++	0	0	0	++	0	0	0	0
-Mictions/défécations éparses-abondantes	0	0	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0
-Aboiements altérés	0	+	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0
-Sédation	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
-Comportements aberrants	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-Ptosis palpébral	0	0	0	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
-Tremblements (pattes)	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
-Incoordination pattes avant-arrières	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0
-Chancelance	0	0	+	++	0	0	0	0	0	0	0	0
-Convulsions du corps	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0

+ = 1 ou 2 chiens

++ = 3 ou 4 chiens

+++ = 5 ou 6 chiens

N = 6.



TABLE 5.3.: Comparaison des effets observés avec la clozapine et le JDL V. (En aigu, P.O.).

	CLOZAPINE	JDL V
T.S.	4 heures.	1 et 4 heures.
T.T. T.L.	- augmentation.  - relation "dose-effet".	- augmentation pour 20 mg/kg (+ 1 heure) et pour 10 mg/kg (+ 4 heures) - relation "dose-effet".
N.E.	- diminution pour 1 mg/kg - augmentation pour 4, 7, 10 mg/kg. - relation "dose-effet".	- augmentation pour 20 mg/kg (+ 1 heure) et pour 10 mg/kg (+ 4 heures). - pas de relation "dose-effet".
T.R.	- diminution avec l'augmentation de la dose. - relation "dose-effet".	- diminution avec l'augmentation de la dose. - relation "dose-effet".
D.T.	- amélioration pour 1 mg/kg - perturbation aux autres doses.	- amélioration pour 1 mg/kg. - perturbation aux autres doses.
C.Adj.	- augmentation générale non significative.	- augmentation générale non significative.
E.Sec.	- perturbation du système locomoteur. - sialorrhée. - comportements aberrants.	- perturbation du système locomoteur. - pas de sialorrhée. - pas de comportement aberrant.

T.S.: temps post-administration pour lequel les effets observés sont généralement significatifs.

C.Adj.: conduites adjacentes.

E.Sec.: effets secondaires.

T.T. et T.L.: temps total et temps libre.

N.E.: nombre d'erreurs.

T.R.: taux de réponses.

D.T.: distribution temporelle des réponses.

En conclusion, pour l'analyse du dérivé JDL V, nous observons une augmentation significative du temps total et du temps libre 1 et 4 heures après l'administration orale de 5, 10 ou 20 mg/Kg. Ceci diffère de la clozapine pour laquelle les effets obtenus ne sont généralement significatifs que 4 heures après l'ingestion (cfr table 5.3). Le JDL V n'affecte significativement le nombre d'erreurs que pour les deux doses supérieures soit à 1 heure (20 mg/Kg) soit à 4 heures (10 mg/Kg). Contrairement à la clozapine, la relation "dose-effet" n'est pas obtenue pour ce produit. Par contre, cette relation existe pour le taux de réponses. Le JDL V mime également l'action de la clozapine pour ce qui concerne la distribution temporelle des réponses, laquelle est améliorée à 1 mg/Kg et perturbée aux autres doses. L'augmentation du nombre de conduites adjacentes, quoique non-significative, semble résulter en partie d'une augmentation de la sensibilité du chien pour son environnement. Enfin, les effets secondaires qui apparaissent avec le JDL V sont globalement les mêmes que pour la clozapine. Néanmoins, nous notons l'absence de sialorrhée et de comportements aberrants, même pour la plus forte dose (20 mg/kg).



## 6. ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS LE PROGRAMME BUZZER

Dans ces expériences, la dose de clozapine (4mg/Kg) est administrée 4 heures avant la séance. Rappelons que cette étude est divisée en 3 phases de 5 jours. Chaque phase est constituée d'une alternance de séances avec ou sans clozapine et est séparée des autres phases par 5 jours de stabilisation de performance sur le programme de base. (voir figure page 78).

### 6.1. Analyse de la performance

#### - Temps total et temps libre (T.T. et T.L.)

Pour la première phase Buzzer, ces deux paramètres augmentent au niveau du groupe, soit de façon significative, soit de façon hautement significative. On remarque que les séances avec clozapine (c) sont toujours caractérisées par une hausse hautement significative. (figure 6.1.).

Deux chiens ne réussissent pas à passer la première étape. En effet, Khalla et Keaton ne manifestent aucune amélioration au cours de cette première phase. A partir du 1er jour Buzzer, leur temps total de séance reste maximum (900 sec.) et ceci, avec ou sans clozapine. Il est par ailleurs intéressant de noter que Keaton et Khalla sont parmi les trois chiens les plus actifs sur planche.

Quant à la bonne adaptation de Karl, l'analyse des comportements libres au paragraphe 1 concluait que ce chien possédait de bonnes capacités d'inhibition. Ceci démontre encore une fois le caractère actif de l'inhibition et l'importance de l'équilibre excitation-inhibition au sein de l'organisme.

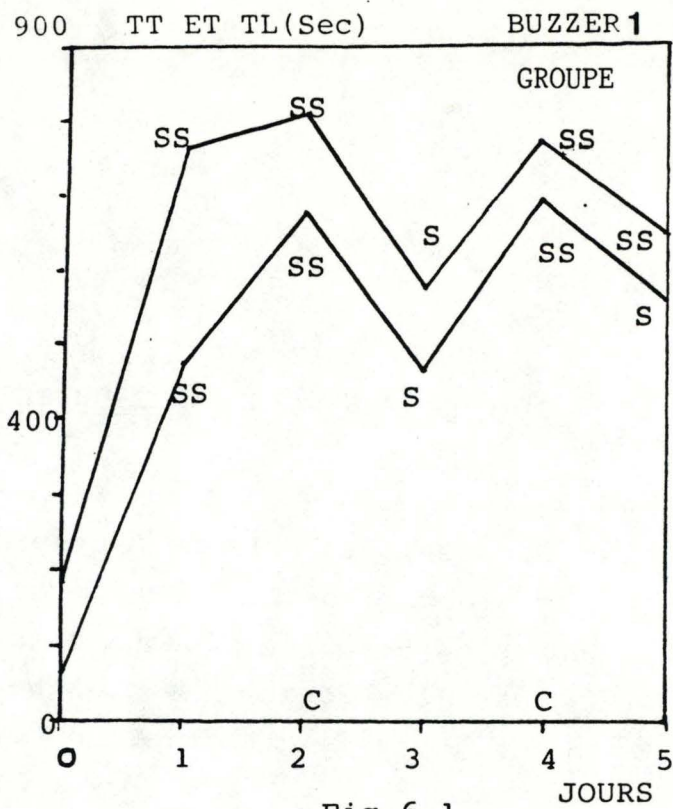


Fig.6.1.

Fig. 6.1.: Evolution des temps totaux et libres pour les 5 jours de la 1<sup>ère</sup> phase buzzer. (C = séance avec clozapine).



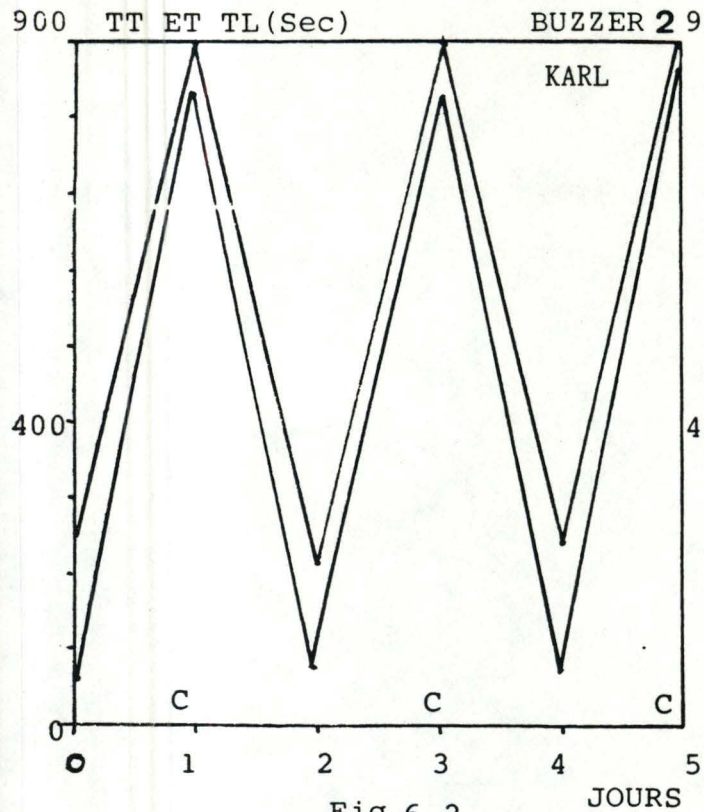


Fig.6.2.

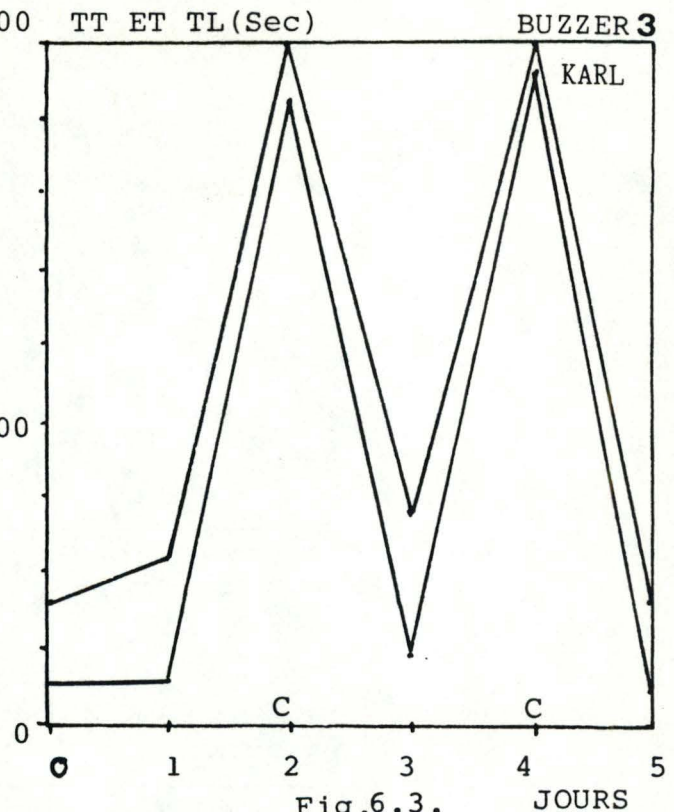


Fig.6.3.

Fig. 6.2. à 6.5.: Evolution des temps totaux et libres pour la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> phase buzzer. (C = séance avec clozapine).

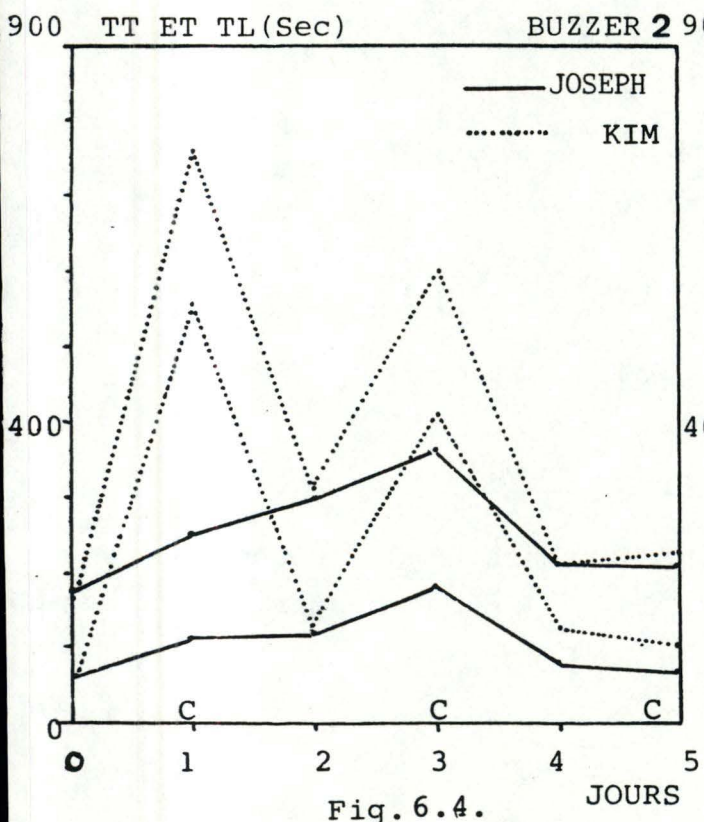


Fig.6.4.

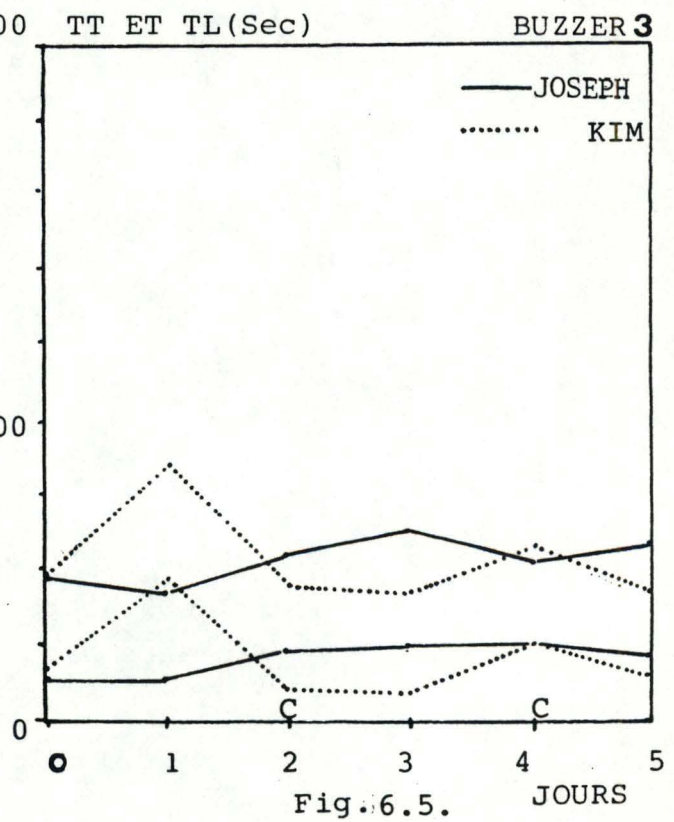
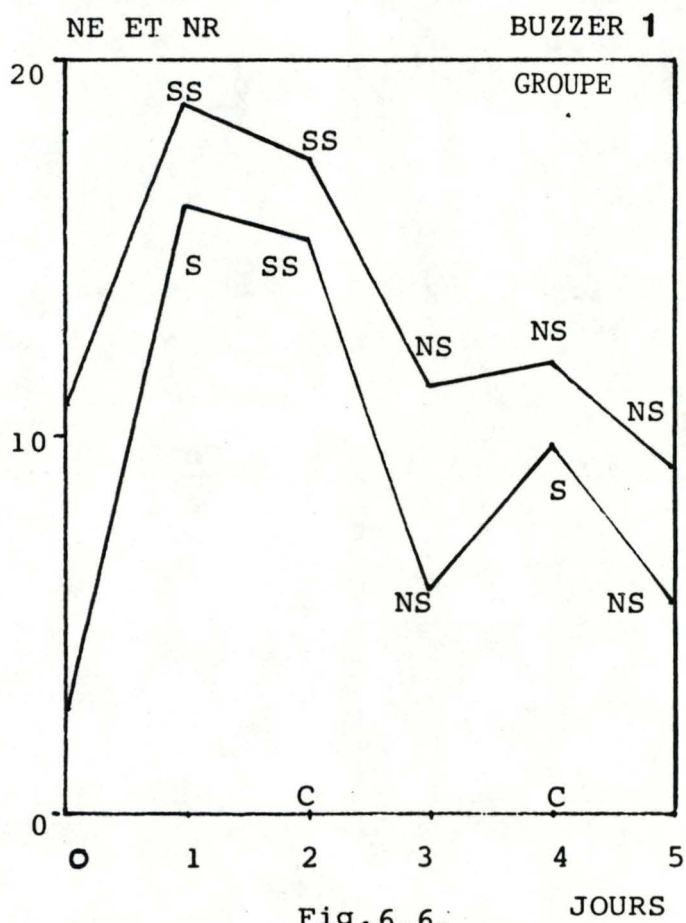


Fig.6.5.



Evolution du nombre d'erreurs et de réponses pour les 5 jours de la 1<sup>ère</sup> phase buzzer.  
(C = séance avec clozapine).



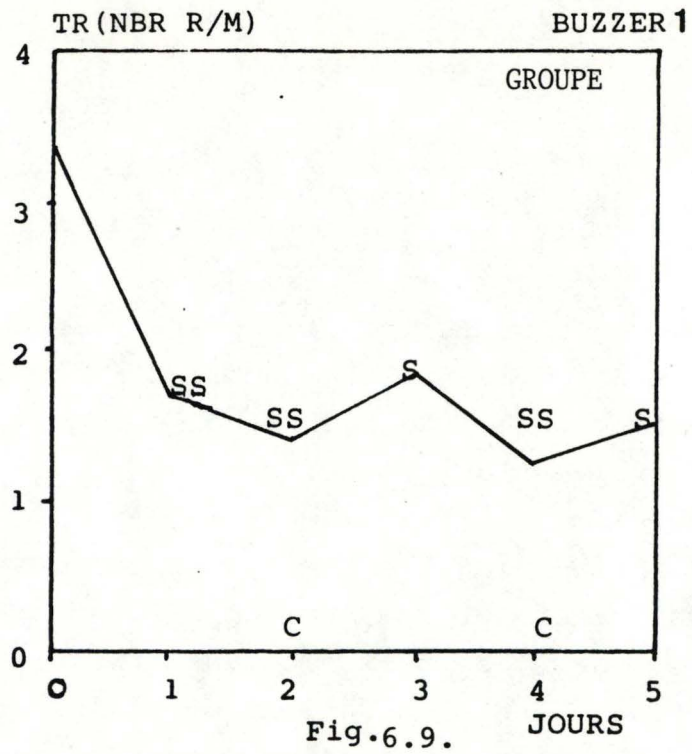
Dans les 2ème et 3ème phases, nous observons des augmentations du TT et du TL principalement pour les séances avec clozapine. Cependant, le petit nombre d'individus ( $n = 3$ ) et l'importance de la variabilité individuelle ne permettent pas une analyse fiable au niveau du groupe.

En analysant individuellement, nous pouvons remarquer que l'habituation au buzzer est presque complètement réalisée dès la deuxième phase, pour ces trois chiens (Karl, Kim, Joseph). (figures 6.2. à 6.5.). Les dégradations de performance observées à travers ces dix journées d'expériences sont essentiellement dues à la clozapine. Deux chiens (Kim et Joseph) s'habituent progressivement à ce neuroleptique tandis que Karl ne le tolère à aucun moment du traitement : cela se marque dans les faits par un temps total et un temps libre maximaux pour chaque expérience avec clozapine (figures 6.2 et 6.3).

Il apparaît donc, de manière générale, que la clozapine a conduit à une perturbation supplémentaire venant interférer avec les processus d'habituation en cours pendant ces 15 jours de séances. Par la suite, deux chiens développent une tolérance pour le neuroleptique tandis qu'un autre lui reste sensible jusqu'à la fin de l'étude.

- Nombre d'erreurs (N.E.)

La figure 6.6 dessine l'évolution du nombre de réponses et d'erreurs pour la première phase Buzzer. Après que le Buzzer ait provoqué une hausse significative de ces deux valeurs, nous enregistrons un effet hautement significatif pour le premier jour avec clozapine. Cet effet résulte probablement d'une diminution de la variabilité individuelle pour cette séance. Ensuite, les nombres d'erreurs et de réponses tendent vers les valeurs de contrôle.



Evolution du taux de réponses pour les 5 jours de la 1<sup>ère</sup> phase buzzer. (C = séance avec clozapine).



NE BUZZER 2

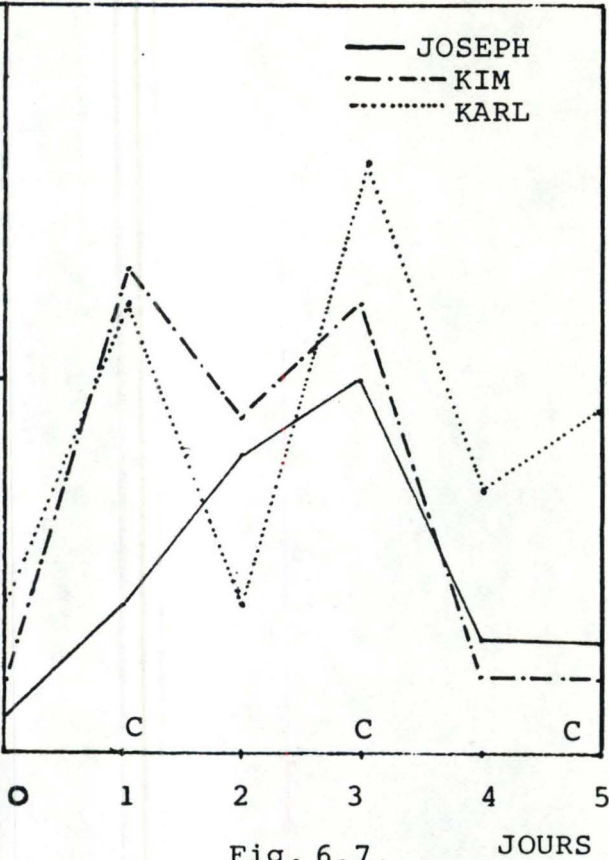


Fig. 6.7.

NE BUZZER 3

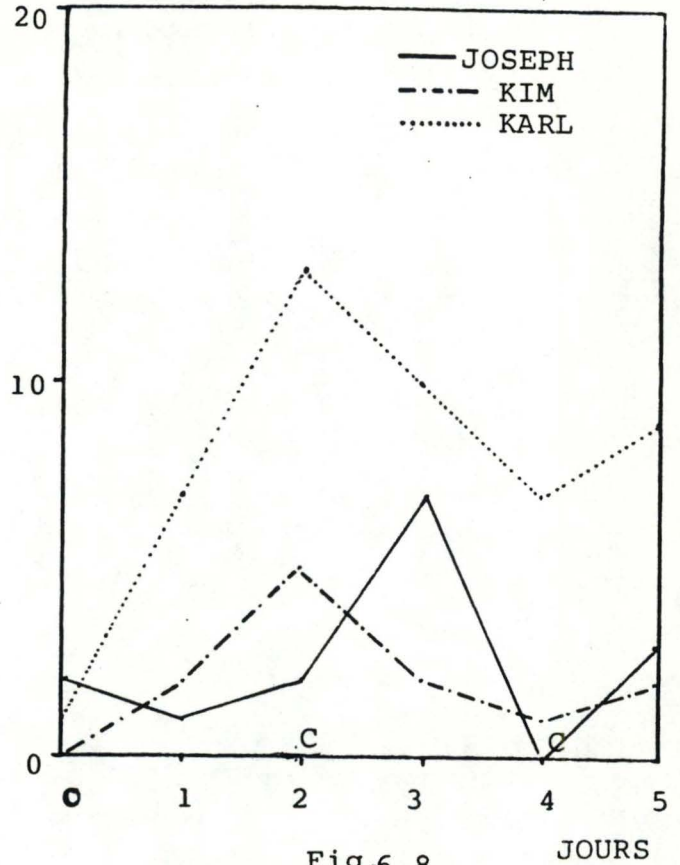


Fig.6.8.

Fig. 6.7. à 6.11.: Evolution du nombre d'erreurs (NE) et du taux de réponses (TR) pour les 5 jours de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> phase buzzer. (C=séance avec clozapine).

TR (NBR/M) BUZZER 2

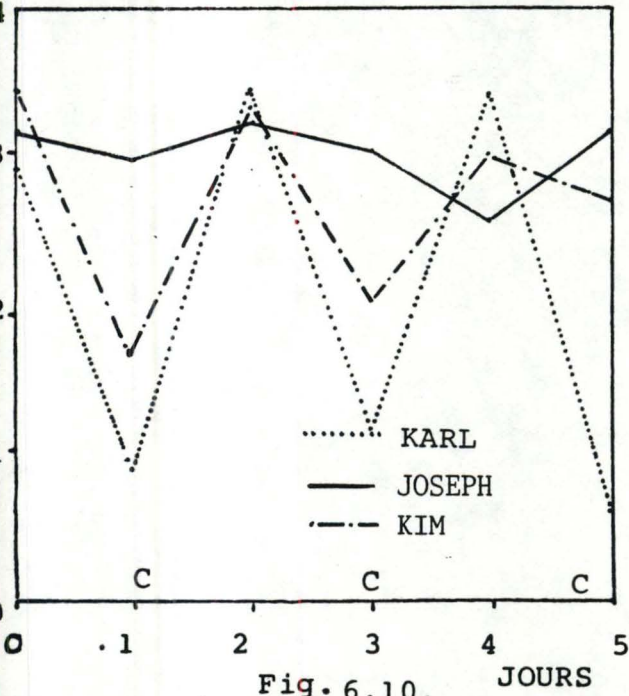


Fig. 6.10.

TR (NBR/M) BUZZER 3

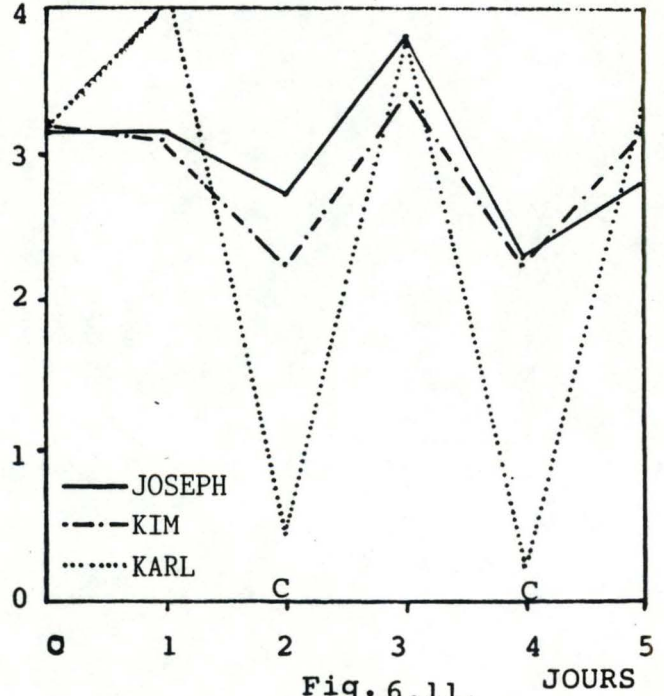


Fig. 6.11.

Pour les deux phases suivantes, une brève analyse de groupe révèle que les séances avec clozapine sont, dans quatre cas sur quatre, caractérisées par une augmentation du nombre d'erreurs. Cependant, le caractère significatif de cette augmentation est principalement dû à un seul chien sur trois : Karl. La figure 6.7 montre que pour la phase intermédiaire, Kim et Karl font encore beaucoup d'erreurs, surtout lors des séances où la clozapine intervient. Les résultats obtenus pour la troisième phase sont beaucoup plus hétérogènes. Nous y observons cependant que, à l'exception de Karl, le nombre d'erreurs est plus faible que pour les deux phases précédentes. Il y a donc bien habitude dans la mesure où lors de ces séances, les chiens obtiennent leurs huit renforcements tandis que les premiers jours, ils ne réussissaient à en obtenir que 2, 1 ou aucun.

#### - Taux de réponses

Au cours de la première phase buzzer, le taux de réponses chute brusquement dès le premier jour. Cette diminution est encore accentuée par la suite avec la clozapine. (figure 6.9). Cette action de la clozapine concorde avec ce que nous avons observé dans l'étude en aiguë et en chronique. Le dernier jour de cette phase, deux chiens reviennent à un taux de réponses habituel : Karl et Joseph. Cette amélioration est déjà amorcée le troisième jour, mais le lendemain, la clozapine provoque une diminution de ce taux de réponses, surtout pour Karl. Pour les trois autres chiens, aucun retour n'est encore observé le dernier jour de cette première étape. Kim, Khalla et Keaton se caractérisent ainsi par des taux de réponses de respectivement : 0,87 - 0,07 et 0,13. (valeur habituelle = +- 3).



Dans les phases 2 et 3, Kim, Joseph et Karl ont des taux de réponses semblables aux valeurs de contrôle pour les séances réalisées sans le neuroleptique. L'habituation au buzzer est donc réalisée pour ces trois chiens. Quant à la clozapine, on remarque que dans 14 cas sur 15 elle conduit à une diminution du taux de réponses. (figures 6.10 et 6.11). Elle semble donc ajouter une perturbation supplémentaire à celle induite dans la première phase par le buzzer. Cette perturbation persiste jusqu'à la dernière séance avec clozapine, alors que l'habituation au buzzer est réalisée.

#### - Types d'erreurs

Les erreurs observées le plus souvent sont des DX, DY et DO; les DZ sont beaucoup plus rares.

Les DO sont surtout présents dans la première phase Buzzer, que ce soit pour les séances avec ou sans clozapine. On enregistre ainsi plus de 18 % de DO lors de la première phase Buzzer, contre 4 % lors de la dernière phase. Il faut également noter que Keaton et Khalla ne commettent qu'un seul type d'erreurs dès le troisième jour de la première phase : des DX. Cela signifie que ces deux chiens n'ont plus aucune audition du buzzer lors de ces trois séances. Ces fréquents DX peuvent être dus à une perturbation de l'équilibre excitation-inhibition. Ils peuvent également résulter d'un "refus" de rester sur la planche au moins 8 secondes. L'analyse des conduites adjacentes doit pouvoir apporter certains éléments de réponses à ces interprétations.

La grande variabilité des erreurs témoigne de l'importance de la perturbation de performance causée par le buzzer, perturbation que la clozapine n'atténue pas puisque le nombre d'erreur est généralement augmenté. Elle provoque par contre une diminution du taux de réponses. (suite à ces observations, et compte-tenu du petit nombre d'individus ( $n = 3$ ), nous ne représentons pas dans cette analyse la distribution temporelle des réponses).

## 6.2. ANALYSE DES CONDUITES ADJACENTES

Au niveau du groupe, la longueur moyenne de la séquence des conduites adjacentes est généralement en hausse pour les trois phases Buzzer. La plupart du temps, cette augmentation est non-significative. Ceci peut s'expliquer par l'importance de la variabilité et le petit nombre d'individus.

Il est intéressant de noter que le caractère significatif de l'augmentation du nombre de comportements adjacents caractérise les séances avec clozapine. En général, (6 cas sur 7), c'est pour les séances avec clozapine que ce paramètre atteint ses plus hautes valeurs.

Pour étudier plus en détails les différentes réactions des chiens au buzzer, il convient de passer à une analyse individuelle.



TABLE 6.1. ETUDE DE LA LONGUEUR MOYENNE DE LA SEQUENCE  
COMPORTEMENTALE ADJACENTE POUR LE PROGRAMME BUZZER

		$\bar{X}$	VARIANCE	N	TEST T
CONTROLE		1,626	0,251	5	
P H A S E  1	BUZZER	2,609	2,417	5	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	3,266	0,650	5	S
	BUZZER	2,987	2,747	5	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	2,887	0,846	5	NS
	BUZZER	1,648	0,120	5	NS
CONTROLE		1,570	0,170	3	
P H A S E  2	BUZZER+CLOZAPINE	2,504	0,900	3	NS
	BUZZER	1,534	0,181	3	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	2,309	1,336	3	NS
	BUZZER	1,572	0,320	3	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	2,105	1,420	3	NS
CONTROLE		1,450	0,077	3	
P H A S E  3	BUZZER	1,537	0,273	3	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	2,717	0,847	3	S
	BUZZER	1,499	0,028	3	NS
	BUZZER+CLOZAPINE	2,820	0,558	3	S
	BUZZER	1,429	0,060	3	NS

UNITE DE  $\bar{X}$  : NOMBRE DE COMPORTEMENTS ADJACENTS PAR ESSAIS

- Keaton : Pour ce chien, on observe dans la première phase une augmentation du nombre de comportements adjacents. Cette augmentation est significative dans les séances avec Buzzer seul, et hautement significative pour les séances Buzzer-clozapine. Cet effet résulte de l'augmentation du temps libre par rapport au temps total. Lors de ces séances, Keaton est resté sur la planche plus ou moins 10 secondes sur un total de 900 secondes. Il refuse de revenir ou de rester sur la planche. Ses conduites adjacentes consistent surtout en des mictions, des explorations et des visites supplémentaires. On observe également de très longues (plusieurs minutes) stations sur la table du distributeur, pendant lesquelles Keaton aboie de façon répétée. Ces différents comportements n'ont pas été modifiés ou atténués par la clozapine.

- Khalla : on enregistre une augmentation hautement significative du nombre de conduites adjacentes par essai pour la première séance Buzzer. Cette différence va persister pour les cinq séances de la première phase. Cela est d'autant plus marqué que Khalla, tout comme Keaton, a son temps libre qui augmente brutalement jusqu'à atteindre plus de 95 % de la valeur du temps total. Dans les faits, cela signifie un refus de revenir sur la planche, ou d'y rester plus de 8 secondes. Dans l'analyse du type d'erreurs, nous avons soulevé deux hypothèses :

1) soit les fréquents DX sont dus à une perturbation de l'équilibre excitation-inhibition,

2) soit tout simplement il y a refus de rester sur la planche.

Il semble que pour Khalla, cette dernière interprétation soit la plus vraisemblable. En effet, en plus des passages rapides sur la planche, Khalla exécute de nombreux déplacements dans le local d'expériences, accompagnés de fréquentes visites au distributeur à la suite desquelles il revient à proximité de la planche (= quelques centimètres) où il reste immobile pendant parfois 1 ou 2 minutes.



Aux quelques occasions où ce chien entend le buzzer, il ne sursaute pas, reste immobile sur la planche, ou la quitte pour se mettre à proximité de la porte du local.

Nous avons également relevé la présence de mictions dans le local, chose tout à fait inhabituelle pour Khalla. Ces comportements sont également présents lorsque le chien reçoit de la clozapine. De plus, le nombre de réponses pour Khalla est décroissant tout au long de la première phase Buzzer (nous notons respectivement 13, 7, 2, 3 et 2 réponses pour les 5 jours de cette première phase). La clozapine donnée le deuxième et le quatrième jour n'atténue donc pas la dégradation de performance initiée le premier jour.

- Kim : pendant les trois phases de ce programme, la tendance générale est l'augmentation du nombre moyen de conduites adjacentes par essai. Cependant, le caractère (hautement) significatif ne concerne que 4 séances sur 15 au total. Comme pour les autres chiens, les différences les plus nettes apparaissent aux séances avec clozapine. Ces observations sont à mettre en parallèle avec les temps libres des séances, lesquels atteignent des valeurs plus élevées lorsque la clozapine intervient. Dans ces différentes expériences, on note principalement une augmentation des explorations et des mictions.

Suite à l'étude menée en chronique et en aigüe, nous avons proposé deux hypothèses. Il est possible qu'elles interviennent également ici pour expliquer les perturbations plus importantes avec la clozapine : elle serait à l'origine d'une plus grande difficulté d'inhibition ou d'une plus grande sensibilité pour les stimuli environnementaux, entre autres le buzzer.

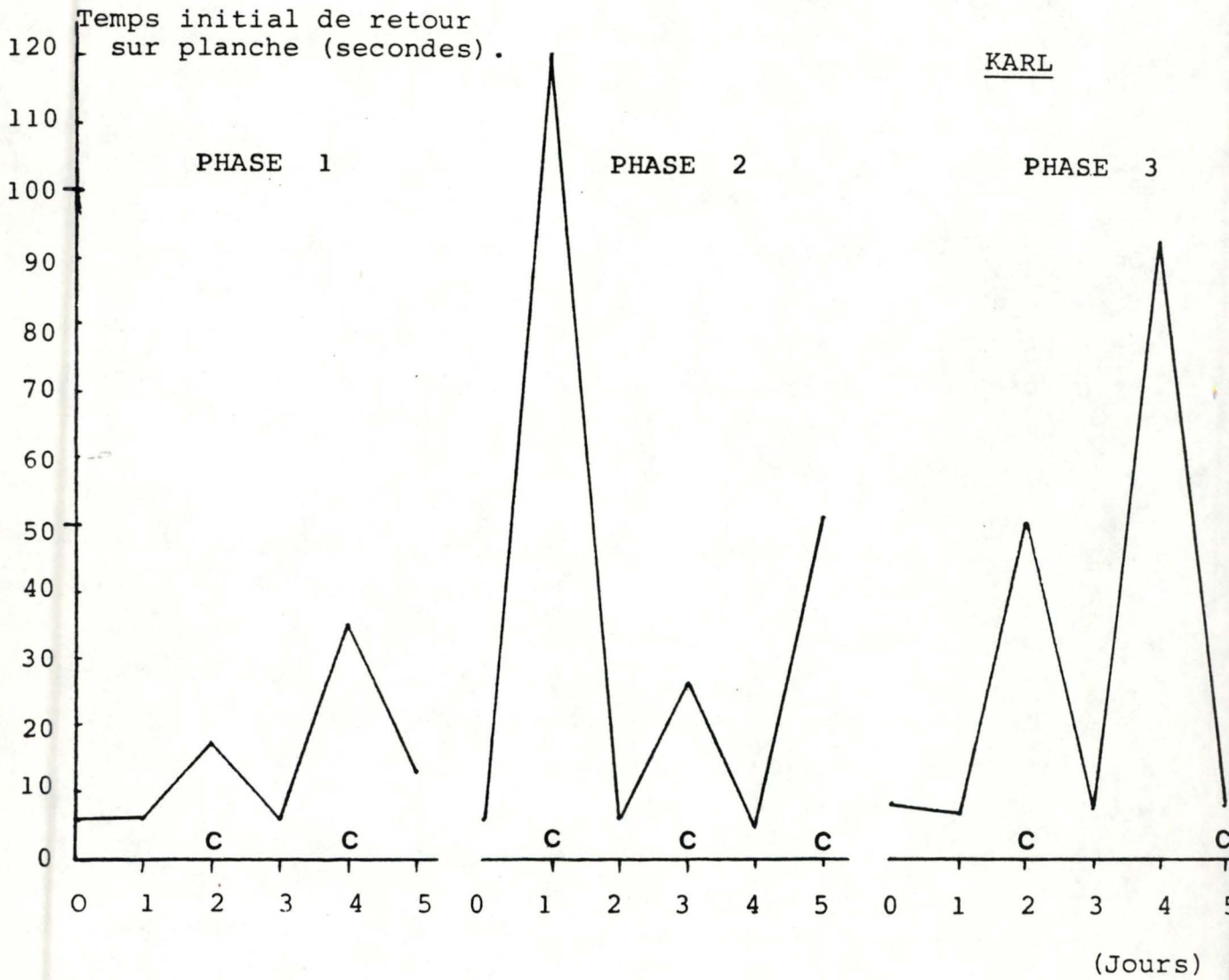


fig.6.12.

Evolution du temps initial de retour sur planche en fonction des séances pour les 3 phases du programme buzzer. (KARL)  
 (C = séance avec clozapine)



A ces deux premières modifications peut s'ajouter une perturbation de la régulation temporelle. La diversité et la complexité des hypothèses formulées ne nous permettent pas de répondre par l'affirmative à l'une d'entre-elles. En tout cas, ce que nous constatons chez Kim, c'est que l'habituation au buzzer est plus rapide que "l'habituation" à la clozapine.

- Karl : il fait partie des trois chiens qui s'habituent au buzzer, mais parmi ceux-ci, il est le seul qui ne s'habitue pas à la clozapine, du moins pendant cette étude-ci. Pour Karl, nous observons une augmentation de la longueur moyenne de la séquence comportementale adjacente qui est systématiquement hautement significative pour les séances avec la clozapine. Pour ces séances, nous avons vu que Karl avait des temps totaux de séances maximaux (900 sec) et des taux de réponses très faibles. Pour les séances Buzzer sans clozapine, il n'y a pas de modification significative du nombre de conduites adjacentes.

Lorsque Karl reçoit de la clozapine (4mg/Kg + 4 heures), il fait beaucoup plus de mictions et d'explorations. On observe également de nombreux arrêts du chien, au milieu du local ou près de la porte. Il semble que pour Karl, l'état "drogué" constitue une situation particulière dans laquelle il a systématiquement recours à une stratégie comportementale différente. La figure **6.12.** dessine l'évolution des temps initiaux de retour sur planche en fonction des séances. (Ce paramètre est défini comme étant le temps passé entre l'entrée du chien dans le local et son premier retour sur planche). Nous voyons que lors des séances avec clozapine, Karl met plus de temps avant de venir sur la planche.

Ceci peut résulter d'une augmentation de la sensibilité pour l'environnement (le local d'expériences). Il peut également s'agir d'un manque de motivation pour le travail, suite au faible taux de Rf+. Il est difficile de répondre à une de ces deux hypothèses. Cependant, nous avons pu observer que pendant les séances avec clozapine, les réponses (correctes ou incorrectes) étaient plus rarement suivies de visites que dans les séances Buzzer.

En conclusion, nous pouvons voir que l'habituation au buzzer est réalisée alors que persistent de façon assez nette les perturbations causées par la clozapine.

- Joseph : les résultats obtenus chez ce chien sont beaucoup plus hétérogènes que pour les autres. Dans les deux premières phases buzzer, on observe deux diminutions significatives du nombre de comportements adjacents lors des séances sans clozapine, ainsi que deux diminutions significatives lors de séances avec clozapine. Lors de la troisième phase buzzer, les séances avec clozapine se caractérisent par une hausse du nombre moyen de comportements adjacents, mais ceci est non significatif.

Joseph est le seul à s'habituer au buzzer au cours de la première séance, avant même que n'intervienne la clozapine. Le fait que Joseph fasse moins de comportements adjacents lors de certaines séances peut s'interpréter comme résultant d'une augmentation de la vigilance et de l'éveil suite à l'introduction du buzzer.



### 6.3. Effets secondaires et conduites collatérales

La table **6.2.** décrit la fréquence des effets secondaires observés chez 5 individus (première phase) et chez 3 individus (deuxième et troisième phase). Nous notons en abondance des perturbations du système moteur : pertes d'équilibre, difficulté de déplacement, incoordinations motrices des pattes avant par rapport aux pattes arrières... La sialorrhée est également un effet observé avec une fréquence élevée et constante. Selon la symptomatologie extrapyramidale décrite par Giurgea (annexe ), certains de ces effets secondaires résultent d'une atteinte de ce système.

Les perturbations présentées pendant le programme buzzer correspondent à celles qui ont été enregistrées lors des études en aiguë et en chronique. Par ailleurs, ces résultats sont confirmés par des études menées par Chouinard (1976) et Cohen (1981).

Dans cette table, nous ne reprenons pas les effets concernant l'altération ou l'extinction des aboiements. Le buzzer a provoqué en effet une atténuation des vocalisations, mais nous ne pouvons pas facilement distinguer l'action du buzzer de celle de la clozapine en ce qui concerne ce comportement. Cependant, Karl nous apporte un élément de réponse en ce sens que pour la troisième phase, ses aboiements étaient altérés uniquement lors des séances avec clozapine, laquelle dès lors, apparaît comme étant à l'origine de cette perturbation.

Enfin, il faut noter la présence de comportements inhabituels tels que : mordillements, sauts au mur, ...

TABLE 6.2. FREQUENCE D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES POUR LA CLOZAPINE DANS LE PROGRAMME BUZZER (4 mg/kg.- 4 HEURES

EFFETS SECONDAIRES	PHASE 1		PHASE 2			PHASE 3	
	2 <sup>me</sup> JOUR	4 <sup>me</sup> JOUR	1 <sup>er</sup> JOUR	3 <sup>me</sup> JOUR	5 <sup>me</sup> JOUR	2 <sup>me</sup> JOUR	4 <sup>me</sup> JOUR
-Perte d'équilibre	+++	+++	+	++	+	++	0
-Sialorrhée	+++	+++	++	++	++	++	++
-Difficultés de déplacement	++	+++	++	++	+	++	0
-Chancelance	+	++	++	++	0	+	0
-Incoordination pattes avant-arrière	++	++	++	++	+	++	0
-Mictions-défécations éparses/abondantes	++	+	++	++	++	0	0
-Tremblement (pattes)	+	+	++	+	+	0	+
-Ptosis palpébral	+++	+	+	0	0	0	0
-Difficultés de manger le renforcement	0	0	+	+	0	0	0
-Comportement aberrant	0	+	+	+	+	+	+

[	+ = 1 chien	Phase 1: n = 5
	++ = 2 ou 3 chiens	Phase 2,3: n = 3
	+++ = 4 ou 5 chiens	



A ce propos, Karl a montré des effets parfois assez aberrants : juste avant une séance Buzzer avec clozapine, Karl a réussi, dans sa cage, à enlever son collier. Il le tenait en bouche en le mordillant vigoureusement.

Lors de certaines séances avec clozapine, Kim et Karl semblaient "intrigués" par les bandelettes de leur manteau. Pour Karl, cela se traduisait dans les faits par des mordillements fréquents de ces bandes. Chez ces deux chiens, il semble que la clozapine augmente la sensibilité à l'environnement. Ceci va à l'encontre de l'effet de déconnection attribué généralement aux neuroleptiques.

Si nous analysons les conduites collatérales, nous voyons que chez Khalla, le buzzer provoque la suppression totale de la plupart de leurs conduites collatérales (pompages/abolements). La clozapine n'atténue pas cette profonde altération du comportement. Ces modifications de la "séquence" comportementale habituelle ne s'accompagne pas systématiquement d'une erreur. Ainsi, Keaton réussit à répondre correctement plusieurs fois malgré l'absence d'aboiement sur planche. Pour Karl, les aboiements sont absents les deux premiers jours puis réapparaissent le troisième jour de la première phase Buzzer. Par la suite, ils ne seront altérés que dans les séances avec clozapine.

A partir de la deuxième phase, Kim montre une modification de sa stratégie comportementale pour les visites lors des séances avec clozapine. Ainsi, on observe chez ce chien une plus grande prise d'élan (avec plus de force, plus loin du distributeur).

Ces modifications ont lieu alors que parallèlement, nous notons la présence de pertes d'équilibre, de chancelances et de difficultés de déplacement. Il semble donc que Kim adapte, au moins partiellement, son comportement à l'état drogué.

Une dernière remarque concerne la présence de réactions d'orientation de la tête, de surprise ou de peur lors de l'audition du Buzzer (ex : sursauts, sortie immédiate et rapide de la planche, ...) pour les séances avec ou sans clozapine. La présence de ces différents comportements, quoique non systématique, souligne une certaine sensibilité du chien pour les stimuli environnementaux. Cette caractéristique, déjà notée dans les études antérieures (chronique et aiguë) s'opposent encore une fois à un effet de déconnection de l'environnement par la clozapine.

En conclusion, l'étude dans le programme buzzer, révèle une dégradation de la performance pour quatre chiens sur cinq dès la première séance. Un chien réalise une habituation au buzzer dès cette séance. Ensuite, la clozapine n'empêche pas cette dégradation de se maintenir ou même de s'aggraver. Chez le seul chien habitué, elle provoque une perturbation supplémentaire. Les chiens qui travaillent dans la deuxième et la troisième phase de ce programme, s'habituent au buzzer pendant la phase intermédiaire, alors que les effets de la clozapine persistent au moins toute la deuxième phase. Dans la dernière étape, deux chiens développent une tolérance pour le neuroleptique tandis qu'un autre lui répond de façon très nette jusqu'à la fin de l'étude.



Il apparaît donc, au niveau général, que la clozapine conduit à une altération supplémentaire venant interférer avec les processus d'habituation en cours pendant ces 15 jours d'expériences. Cela se marque par une augmentation globale des temps totaux, des temps libres, du nombre d'erreurs ainsi que par une altération de la distribution temporelle des réponses et une diminution des taux de réponses.

L'analyse des conduites adjacentes et collatérales nous montre que la clozapine ne provoque pas une déconnection du sujet pour son environnement. Bien au contraire, pour certains chiens il semble qu'il y ait une augmentation de la sensibilité vis-à-vis des stimuli environnementaux.

Enfin, nous notons la présence d'effets secondaires non négligeables tels que des tremblements, de l'hypersalivation, des mordillements, des chutes et des manques de coordination. Ces effets sont confirmés par ailleurs par Cohen (1981, étude chez le Beagle) ainsi que par Gerlach (1974), Simpson (1974) et Chouinard (1976) dans des traitements effectués en clinique psychiatrique.

Dans la mesure où le programme Buzzer a conduit à une importante dégradation de la performance ainsi qu'à une altération du comportement, il a constitué pour les chiens une situation de stress. Lors de ces séances, la clozapine n'a pas exprimé d'éventuels effets anxiolytiques. Non seulement elle ne semble pas avoir eu d'effet tranquilisant sur le comportement, mais elle a ajouté une perturbation supplémentaire persistant plus ou moins longtemps selon les sujets. Ces résultats vont à l'encontre des propriétés tranquilisantes et anxiolytiques attribuées à la clozapine. (voir chapitre 2 paragraphe 2.3.).

CONCLUSIONS

GENERALES



Arrivé au terme de ce travail, il convient de rappeler la démarche théorique qui nous a conduit à formuler et à tester certaines hypothèses.

Après avoir défini le concept d'inhibition, nous avons tenté de mettre en évidence son caractère actif tant au niveau neuronal que comportemental. Nous avons également envisagé les corrélats biochimiques et neurophysiologiques des mécanismes inhibiteurs centraux. Pour pouvoir étudier l'inhibition comportementale, la psychologie expérimentale a élaboré des modèles réunissant des contingences de plus en plus complexes. Parmi celles-ci, les programmes DRL (renforcement de lents débits de réponses) obligent l'animal à maintenir une inhibition durant le délai déterminé par l'expérimentateur.

Le choix d'un tel programme pour notre propre recherche, nous a amené à analyser les composantes temporelles caractérisant le DRL. Dans la littérature, différents auteurs s'accordent pour reconnaître l'existence de la notion du temps chez l'animal. Nous avons alors décrit les principales hypothèses relatives aux processus de la régulation temporelle. Trois systèmes sont généralement proposés comme base de temps du comportement. Tout d'abord, les périodicités cardio-vasculaires joueraient un rôle dans l'estimation du temps. Ensuite, il pourrait exister un comptage temporel d'indices proprioceptifs. Enfin, les comportements présents pendant le délai imposé serviraient de médiateur dans la régulation temporelle. C'est sur cette dernière hypothèse que nous avons focalisé notre étude.

Les deux points théoriques développés ici, à savoir l'inhibition motrice et la régulation temporelle, rendent compte de processus qui interagissent au sein du programme de conditionnement utilisé. Rappelons que celui-ci est basé sur le comportement libre du chien en expérience et qu'il consiste en une dissociation spatio-temporelle du comportement (conduites d'attente et déplacement vers le distributeur). Nous avons distingué ainsi les conduites adjacentes (phase d'excitation) et les conduites collatérales (phase d'inhibition). Dans notre programme, la régulation temporelle imposée est susceptible de révéler, au niveau comportemental, la fonction active de l'inhibition.

Au niveau expérimental, notre étude consiste en une analyse séquentielle des comportements ayant lieu au cours de l'inhibition. Le résultat observé est une augmentation générale de l'activité au moment de la présentation du stimulus inhibiteur. Ceci corrobore notre première hypothèse, à savoir que le stimulus inhibiteur privilégie l'expression du caractère actif de l'inhibition.

Par ailleurs, l'analyse séquentielle nous a permis de vérifier le rôle des conduites collatérales dans la régulation temporelle (hypothèse de la "chaîne comportementale"). Les conduites collatérales se sont révélées dans la plupart des cas utiles et efficaces au maintien de la restriction motrice, par la fonction de décharge excitatrice qu'elles assurent. La diversité des séquences comportementales enregistrées limite, quant à elle, leurs prétentions à jouer un rôle de premier ordre dans l'estimation temporelle.

Dans le souci de préciser le rôle des conduites adjacentes, nous avons procédé à une étude du type principal des séquences



comportementales. Cette analyse révèle que ces conduites jouent essentiellement un rôle actif dans l'équilibre du vecteur "excitation-inhibition". Le plus souvent, nous interprétons alors ces comportements comme étant des activités de déplacement ayant un rôle de décharge de l'excitation accumulée pendant le délai d'inhibition. Ceci va dans le sens de notre deuxième l'hypothèse.

En psychopharmacologie, les techniques de conditionnement sont des "outils" précieux pour l'analyse des effets d'une substance médicamenteuse. Cet outil nous semble particulièrement adapté lorsque le but ultime est l'utilisation du médicament en clinique psychiatrique. C'est pourquoi, après les premières études effectuées pour les séances contrôles, nous avons utilisé notre programme de conditionnement pour tester la clozapine.

En tant qu'antipsychotique, la clozapine se révèle active dans le traitement de syndrômes tel que la schizophrénie. L'étude de la clozapine s'est faite dans le but de déceler les effets comportementaux, à partir d'une série de paramètres comme la performance du sujet en expérience, la modification des conduites adjacentes et collatérales, ainsi que la présence d'effets secondaires habituellement attribués à une atteinte des systèmes neurovégétatif et extrapyramidal. Nous avons également tenté de vérifier d'éventuelles propriétés tranquillisantes et anxiolytiques dues à la clozapine. Enfin, nous avons pu éprouver la valeur de notre programme pour les tests précliniques de psychotropes.

Dans un premier temps, le neuroleptique est étudié en aiguë à différentes doses (1, 4, 7 et 10 mg/Kg : par voie orale). Dans ces expériences, il ressort que l'action de la clozapine est révélée principalement 4 heures après ingestion du produit. Parmi

les effets, nous notons une amélioration de la performance pour 1 mg/Kg, laquelle peut résulter d'un effet tranquilisant de la clozapine ou d'une amélioration de l'inhibition active autour du stimulus inhibiteur. Pour les trois autres doses, nous observons une nette dégradation de la performance. On enregistre un nombre plus élevé de réponses au stimulus inhibiteur (DY) et de réponses tardives (DO). Pour les DO, il semblerait que l'action de la clozapine, consiste en un ralentissement dans l'intégration et le déclenchement de l'acte moteur, sans atteinte, aux doses utilisées, à la qualité de ces processus. Cette observation étaye l'hypothèse formulée par Fontaine et Richelle (1969) quant à l'action des neuroleptiques sur le SNC. Nous interprétons les nombreux DY comme résultant d'une plus grande sensibilité aux stimuli extérieurs. Cette explication est confortée par l'analyse des conduites collatérales de ces séances. En effet, nous notons une fréquence tout aussi importante de léchages de babines (réflexe alimentaire) et d'orientation sélective de la tête au stimulus inhibiteur (réflexe d'orientation). Ces observations vont à l'encontre d'un éventuel effet de déconnection susceptible d'être induit par la clozapine. Ces DY peuvent également provenir d'une perturbation de l'inhibition qui n'est plus soutenue par la régulation temporelle. Cela se traduit dans les faits par une augmentation du temps passé aux conduites adjacentes.

En plus de l'augmentation générale de l'activité motrice, nous observons la présence d'effets secondaires. Certains de ceux-ci semblent résulter d'une atteinte au système extrapyramidal puisqu'on observe des pertes d'équilibre, des manques de coordination ainsi que des chutes. Quant à l'analyse des conduites collatérales, elle confirme notre conclusion de non-participation essentielle de ces conduites dans l'estimation temporelle.



L'étude menée en chronique (4 mg/kg, +4 heures) confirme non seulement ces premiers résultats, mais met également en évidence l'intervention de phénomènes de tolérance. En effet, les modifications observées sont surtout présentes les cinq premiers jours du traitement. Il s'agit principalement de l'augmentation des temps totaux et libres, d'une diminution générale des taux de réponses ainsi que de perturbations de la distribution temporelle des réponses. Les effets secondaires observés sont comparables à ceux obtenus en aigu. Au cours des cinq derniers jours, la performance revient à son niveau de base et la plupart des effets secondaires disparaissent, (excepté la sialorrhée et l'abondance des mictions et/ou des défécations), alors que les sujets reçoivent quotidiennement 4 mg/Kg de clozapine. Malgré l'influence de la variabilité individuelle, la tolérance pour la clozapine se développe plus ou moins rapidement endéans les dix jours d'expériences chez tous les individus.

A la suite de ces études, nous avons analysé au niveau comportemental de nouveaux dérivés de la clozapine, synthétisés par l'Institut pharmaceutique (Delarge J.); ceux-ci ont fait l'objet d'un screening préliminaire au département de pharmacologie (Dresse A.) de l'Université de Liège. Au cours de ce test, deux dérivés se sont révélés actifs sur la décharge des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale chez le rat. Nous nous sommes alors proposés d'étudier ces deux nouvelles substances dans notre programme de conditionnement. Un seul des deux dérivés étudiés a révélé des effets (JDL V : 1, 5, 10 et 20 mg/Kg, P.O.). Il se différencie de la clozapine essentiellement par le temps post-administration pour lequel les modifications de performance sont maximales, soit 1 et 4 heures après ingestion. Pour différents paramètres, nous nottons des similitudes avec la clozapine : une augmentation des temps totaux, une augmentation des temps libres et une diminution du



taux de réponses. Les effets de ce produit sont également comparables à ceux de la clozapine pour ce que concerne la distribution temporelle des réponses, laquelle est améliorée à 1 mg/Kg et perturbée aux autres doses.

Par contre, la relation "dose-effet" n'est pas obtenue pour ce qui concerne l'action du JDL V sur le nombre d'erreurs. Enfin, les effets secondaires qui apparaissent sont globalement les mêmes que pour la clozapine. Néanmoins, nous notons l'absence de sialorrhée et de comportements aberrants, même pour la plus forte dose.

La troisième partie de notre travail consiste à induire une dégradation de performance en introduisant un facteur stressant dans la situation expérimentale. Ce programme est mené dans le but de vérifier d'éventuelles propriétés tranquillisantes et anxiolytiques propres à la clozapine.

*Prop. Buzzer.*

Cette étude se compose de trois phases de cinq jours séparées par une semaine de stabilisation de performance. Au sein de chaque phase, les séances "avec clozapine" alternent avec les séances "sans clozapine". Dès le premier jour, nous obtenons une dégradation générale de la performance, mais ici aussi, la variabilité inter-individuelle est importante. Cependant, chez aucun des sujets la clozapine ne favorise une résistance au stress. Au contraire, elle provoque une dégradation supplémentaire, que le chien ait ou non "neutralisé" la fonction stressante. Néanmoins, certains sujets développent une tolérance au produit. L'analyse des conduites collatérales révèle la présence de réactions de sursaut ou de peur à l'audition du stimulus stressant, ceci avec ou sans clozapine. Ces différentes observations nous conduisent à conclure que l'effet tranquillisant et anxiolytique de la clozapine, affirmé par certains auteurs, n'est pas généralisable.



Au-delà de l'étude plus spécifique menée sur la clozapine et sur ses dérivés, ces résultats confèrent à notre modèle une grande fiabilité en tant que test pré-clinique. A plusieurs reprises, nos résultats sont confirmés par la littérature tant pour des expériences faites chez le rat et le chien que pour des études menées chez l'homme. Il s'agit principalement du ptosis palpébral, habituellement attribué aux neuroleptiques classiques, de la diminution du taux de réponses (Ford et Fowler, 1979, étude chez le rat; Canon 1977, 1979, études chez le rat et le singe), de la sédation (Gerlach, 1974; Ekblom, 1974; Chouinard, 1976 et Van Praag, 1976 : études chez l'homme), des tremblements du corps (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976 : études chez l'homme), et de l'hypersalivation (Gerlach, 1974 et Chouinard 1976 : études chez l'homme; Cohen, 1981, études chez le Beagle). Enfin, lors d'expériences menées chez le chien, Cohen (1981) met en évidence des comportements de mordillements et de grattages ainsi que de l'ataxie. La validité de nos résultats justifie donc la fiabilité de notre programme en tant que test de screening.

La multiplicité des paramètres investigués en une seule séance attribue à notre modèle toute son originalité et cela lui assure une indéniable valeur de complémentarité aux tests de screening habituels. Lors des différentes études menées dans ce travail (aigües, chronique, stress), il apparaît que notre programme permet de mesurer l'effet du médicament sur le nombre et le taux de réponses, le nombre et le type d'erreurs, le temps total et le temps libre, ainsi que sur la distribution temporelle des réponses. De plus, il nous donne la possibilité d'étudier l'influence du produit sur des fonctions faisant appel à des processus complexes comme la discrimination de stimuli, la dissociation spatio-temporelle du comportement et l'inhibition locomotrice.



Par ailleurs, les spécificités observées dans les conduites adjacentes et collatérales affinent l'étude des effets comportementaux du produit. Ceci nous semble intéressant dans la mesure où chez l'homme, les psychotropes exercent aussi leur influence sur des fonctions complexes au niveau du SNC. Il est donc important d'évaluer cette influence et d'en analyser l'impact au niveau comportemental. Le choix du chien comme sujet d'expérience nous paraît déterminant dans le cadre de notre modèle. En effet, par sa résistance et sa longévité, le Beagle s'avère particulièrement adapté aux études d'apprentissage à long terme. Pour certains aspects, cela autorise des extrapolations moins larges et moins dangereuses entre le chien et l'homme, qu'entre le rat et l'homme.

Il est à noter que plusieurs de nos résultats vont à l'encontre de certaines propriétés, attribuées à la clozapine et décrites dans la littérature. Ceci résulte en grande partie de l'utilisation d'un programme complexe dans lequel interviennent ensembles des variables aussi différentes telles que les contingences de renforcement, les réflexes conditionnés raccourcis, l'espèce, l'état de motivation interne du sujet et sa perception du milieu. L'utilisation d'un mammifère évolué, pour mener des études à long terme, implique l'intervention constante de son histoire expérimentale. Ces diverses variables interagissent au sein de notre modèle et participent en grande partie à la complexité de la situation expérimentale.

Ce travail, réalisé dans le cadre d'une étude menée au Département de Psychologie, n'est pas sans soulever certaines possibilités d'investigations supplémentaires. Il faudrait d'une part élargir le nombre de produits testés, étudier d'autres neuroleptiques et tester des produits appartenant à d'autres familles, ceci dans le but de confirmer l'intérêt de ce modèle dans une approche pré-clinique.



Parallèlement à cela, il existe la possibilité d'étudier certains corrélats cardiographiques et myographiques par implantation d'électrodes sous-cutanées et par enregistrement télémétrique. A ce propos, plusieurs chiens ont subi cette année l'implantation d'électrodes au niveau thoracique. Les premières mesures électro-cardiographiques ont d'ores et déjà été réalisées. Les résultats obtenus confirment la fiabilité de la technique d'implantation. Ce type d'approche dépasse le cadre de ce travail, mais il prolongera l'analyse comportementale qui y est décrite. Il permettra l'étude des modifications physiologiques produites par le programme de conditionnement et/ou par le médicament.

**BIBLIOGRAPHIE**



- ABEL.E.L., Drug and Behavior : a Primer in Neuropsychopharmacology, John Wiley and sons, 1974.
- ANDEN.N.E., Effect of clozapine on the turn over of dopamine in the striatum and in the limbic system, journal of Pharmacy and Pharmacology, 1973, vol 25, 346 - 348.
- ANDERMAN.B., GRIFFITH.R.W., Clozapine-induced agranulocytosis : a situation report up to august 1976, Europ.J.Clin-Pharmacol., 11, 199-201, 1977.
- ANDERSON.M.C., SHETTLEWORTH.S.J., Behavioral adaptation to fixed-interval and fixed-time food delivery in golden hamsters, Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1977, 25, 33-49.
- ARMSTRONG.E.A., The nature and function of displacement activities, Physiological Mechanisms in Animal Behaviour, Symposia of the Society for Experimental Biology, 1950, 4, 361-384.
- BAN.T., Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1969.
- BARTHOLINI.G., Differential effect of neuroleptic drugs on dopamine turn over in the extrapyramidal and limbic system, Journal of Pharmacy and Pharmacology, vol 28, 1976, 429-433.

- BIAZZI.A., FREGNAN.G.B., Behavioral, anti-dopaminergic, prohypnotic effects of neuroleptis during and After Prolonged Treatment in Long Term Effects of Neuroleptics, Adv. Biochem. Psychopharmacol., vol.24, edited by F. Cattabeni etal. Raven Press, New York c 1980.
- BLANC.M., Drogues, médiateurs et schizophrénie, in La Recherche en neurologie, Editions du Seuil, 1977.
- BOAKES.R.A., HALLIDAY.M.S., Inhibition and Learning, Academic Press London and New York, 1972.
- BRANCH M.N., Rate dependency, behavioral mechanisms, and behavioral pharmacology, Journal of the Exp. Ana. of Beh., 1984, 42, 511-522, n 3.
- BURKI.H.R., RUCH.W., Effect of single and repeated administration of clozapine ont the metabolism of dopamine and noradanaline in the brain of the rat, Europ. Journal of Pharmacology, 27, 1974, 180-190.
- CANON.G.J., A comparison of clozapine, chlorpromazine and thioridazine upon DRL performance in the Squirrel monkey, Psychopharmacology, 64, 55-60, 1979.
- CANON.G.J., LIPPA.A., Effects of clozapine, chlorpromazine and diazepam upon adjunctive and schedule controlled behaviors, Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1977, vol. 6, 5, 581-587.



- CHAKRABARTI.J.K.,HOTTEN.T.M., Effects of conformationally restricted 4- piperazinyl -10 H- thienobenzodiazepine neuroleptics on centrale dopaminergic and cholinergic systems, J. Med.Chem.1982, 25, 1133-1140.
- CHOUINARD.G., Clozapine in the treatment of newly admitted schizophrenic patients. A pilot study, vol. 16, 289-297, J. of Clinical Pharmacology, 1976.
- COHEN.M., Effects of orally administred psychotropic drugs on dog conditioned avoidance responses, Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1981, 253, 11-21.
- CONNEY.A.H., From animals to man : metabolic considerations, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1974, vol.16, 1, 176-182.
- Dictionnaire de médecine. Flammarion. Médecine-Science-1985.
- DOEHRING D.G., HELMERJ.E., and FULLER E.A., Physiological responses associated with time estimation in a human operant situation, The Psychological Record, 1964, vol. 14, 14, 355-362.
- DOUGLAS.R.J., Pavlovian conditioning and the brain, in : Boakes. R.A. & Halliday.M.S., eds Inhibition and Learning, New York, Pergamon Press, 1972,pp. 529-550.
- ECCLES.J.C., The Physiology of Synapses, Springer-Verlag, Berlin, 1964.

- EIBL-EIBESFELDT.I., Ethologie : biologie du comportement, Natu-  
ralia Et Biologia, Editions Scientifiques, Paris  
1977, 4ème édition.
- EKBLOM.B., HAGGSTROM.J.E., Clozapine (Leponex ) compared with  
chlorpromazine : a double blind evaluation of pharma-  
cological and clinical properties, Current Therapeu-  
tic Research, 16, 9, 1974, 945-957.
- ELENS et PIRONT, notes de cours, 1983.
- ELLEN.P., AITKEN.J.R., WILLIAM.C., Absence of temporal discri-  
mination following septal lesions, Psychonomic  
Science, 1971, 22, (3), 129-131.
- FALK J.L., The Nature and determinants of adjunctive behavior,  
Physiology and Behavior, 1971, 6, 577-588.
- FARLAND Mc.D.J., On the causal and functional significance  
of displacement activities, Zeitschrift.Tierpsycho-  
logy, 1966, 23, 217-235.
- FARLAND Mc.D.J., The role of attention in the disinhibition of  
displacement activities, Quaterly Journal of Experi-  
mental Psychology, 19-30.
- FONTAINE.O, RICHELLE.M., Etude comparative chez le rat des effets  
de la chlorpromazine et du chlordiazepoxide sur une  
série de programmes à renforcement positif et à  
renforcement négatif, Psychologica Belgica, 1969,9  
(1), 17-29.
- FORD.K.E., FOWLER.S.C. and NAIL.G.L., Effects of clozapine  
and chlorpromazine Upon operant response measures in  
rats, Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1979,  
vol. 11, 2, 239-241.



FRAISSE.P., HALBERG.F., LEJEUNE.H., MICHON.J.A, MONTANGERO.J.,  
NUTTIN.J., RICHELLE.M., Du Temps Biologique au  
Temps Psychologique, Presses Universitaires de  
France, 1979.

FRAISSE.P., Psychologie du Temps, Presses Universitaires de  
France, 1967.

GERLACH.J, KOPPELHUS.P., Clozapine and haloperidol in a  
single-blind cross-over trial : therapeutic and  
biochemical aspects in the treatment of schizophre-  
nia, Acta Psychiatrica Scandinavia, 1974, vol. 50,  
410-424.

GIURGEA.C.E., Bases Theoriques et Expérimentales de la Psycho-  
pharmacologie, U.C.L., Cours et Documents de la  
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Educa-  
tion, Ciaco Editeur, 1985.

GOAS.J.A, BOSTON.J.E, Discriminative stimulus properties of  
clozapine and chlorpromazine, Pharmacology Biochi-  
mistry & Behavior : vol. 8, 1978, 3, 235-241.

HAROLD.J.J, MAY.J.R, Phasic heart changes in reaction time and  
time estimation, Psychophysiology, 1969, vol.6,3,  
351-358.

HARRIS.T.W., SMITH.H.E., Affinity of 10-(-4 methylpiperazino)  
dibenz (b, f) oxepins for clozapine and spiroperidol  
binding sites in rat brain, J.Med.Chem., 1982, 25,  
855-858.

HAUBRICH.D.R., WANG.P.F.L., Acetylcholine synthesis in rat brain:  
dissimilar effects of clozapine and chlorpromazine,  
Life Sciences, vol. 17, 5, 739-747, 1975.

- HODOS.W., ROSS.G.S., BRADY.J.V., Complex response patterns during temporally spaced responding, *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 1962, 5, 473-479.
- HUNZIKER.F., FISCHER.R., Neuroleptic pipepazinyl derivatives of 10 H-thieno (3,2-C) (1), benzazepines and 4 H-thieno (2,3-C) (1) benzazepines, *Eur.J.Med.Chemica Therapeutica*, 1981, 16, 5, 391-398.
- IDANPAAN.J., HEIKKILA , ALHAVA.E., Agranulocytosis during treatment with clozapine, *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 11, 193-198, 1977, 3.
- IVERSEN.L.L., IVERSEN.S.D., SNYDER.S.H., *Handbook of Psychopharmacology, Volume 7, Principles of Behavioral Pharmacology*, Plenum Press, New York and London, 1977.
- IVERSEN.L.L., IVERSEN.S.D., SNYDER.S.H., *Handbook of Psychopharmacology, Volume 8, Drugs, Neurotransmitters and Behavior*, Plenum Press, New York and London, 1977.
- KLEMM.W.R., Design and basic functions of the nervous system In *Dukes Physiology of Domestic Animals*, Melvin J. Swenson, Editor, 1977, Comstock, Cornell University Press.
- KOVACIC.B., RUFFING.D., Effect of neuroleptics and of potential new antipsychotic agents (MJ13859-1 and MJ13980-1) on a monkey model of tardive dyskinesie, *J.Neural Transmission* 65, 39-49, 1986.
- KUMAR.R., Animal models of psychiatric disorders, *Experimental and Clinical Psychiatry*, 337-357.



KUPALOV.P.S., Situationnal conditionnal reflexes. Physiological studies of the higher nervous activity of freely moving animals, Pavlovian Journal of Biological sciences, 1983, 18, 13-21.

LABORIT.H., L'inhibition de l'action, Masson, Paris New York Barcelone Milan, 1981, pp.22.

LATIES.V.G., WEISS.B., Influence of drugs on behavior controlled by internal and external stimuli, The Journal of Pharmacology an Experimental Therapeutics, 1966, 152 (3), 388-396.

LATIES.V.G., WEISS.B., WEISS.A.B., Further observations on overt "mediating" behavior and the discrimination of time, Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1969, 12, 43-47.

MACAR.F., Le Temps : Perspective Psychophysiologique, Bruxelles, Mardaga, 1980.

MAC FARLAND.D.J., On the causal and functional significance of displacement activities, Zeitschrift Für Tierpsychologie, 1966, 23, 217-235.

MAC FARLAND.D.J., Mechanisms of behavioural disinhibition, Animal Behaviour, 1969, 17, 238-242.

MAC MILLAN.D.E., Reinforcement contingencies maintaining collateral responding under a DRL schedule, Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 1959, 12, 413-422.

- MONTI, ALTIER, Effects of Clozapine on the Activity of Central Dopaminergic and Noradrenergic Neurons, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* : 1979, 10, n 1, 5-9.
- NETCHINE-GRYNBERG.G., in : *Introduction à la Psychologie de l'enfant*, vol. 1, chap. 3, Pierre Mardaga éditeur, 1981.
- PAVLOV.I.P., *Conférences sur les Réflexes Conditionnés, Vol 1 : Vingt années d'étude objective sur l'activité nerveuse supérieure (le comportement) des animaux*, traduction de Gantt Horsley, New York, Press Intern. 1923.
- PAVLOV.I.P., *Les Reflexes Conditionnés*, Presses Universitaires de France, Paris, 1927.
- POUTHAS.V., *Analyse des conduites observées au cours du conditionnement au temps chez l'animal, Du Temps Biologique au Temps Psychologique*, 149-174, 1979.
- PRESS.J.B., HOFMANN.C.M., 10-(Alkylamino)-4H-thieno(3,4-6)(1,5 benzodiazepines) A novel class of potential neuroleptic agents, *J. of Medicinal Chemistry*, 1979, vol. 22, 6, 725-731.
- RICHELLE.M., *Le Conditionnement Opérant, Actualités Pédagogiques et Psychologiques*, Delachiaux et Niestlé 2ème édition 1973.
- RICHELLE.M., LEJEUNE.H., *Time in Animal Behaviour*, Pergamon Press, 1980.



- SCHMIDT.R.A., CHRISTINA.R.W., Proprioceptor as a mediator in timing of motor responses, Journal of Experimental Psychology, 1969, 81, (2); 303-307.
- SCOTT.J.P., FULLER.J.L., Dog Behavior : The Genetic Basis, The University of Chicago Press, 1965.
- SIMPSON.G.M., Clozapine plasma levels and convulsions, American Journal of Psychiatry (USA), 1978, vol.135,1,99-100.
- SOUTO.M., Effects of clozapine on the activity of central dopaminergic and noradrenergic neurons, Pharmacology, biochemistry and Behavior, 1979, vol. 10, 1, 5-9.
- THINES.G., Psychologie des Animaux, Bruxelles, Dessart, 1966.
- TOMAS de PAULIS, BETTS.C.R., Synthesis of clozapine analogues and their affinity for clozapine and spiroperidol binding sites in rat brain, J. of Medicinal Chemistry, vol.24, 9, 1981, 1021-1026.
- TURNER.R.A., Screening Methodes in Pharmacology, Academic Press New York and London, 1965.
- VAN PRAAG.H.M., KORF.J., DOLS.L.C.W., Clozapine versus perphenazine, The value of the biochemical mode of action of neuroleptics in predicting their therapeutic activity, Brit. Jour. Psychiat. (1976), 129, 547-555.
- WALLACE.M., RABIN.A.I., Temporal Experience, Psychological Bulletin, vol. 57, 3, 1960, 213-236.

WARBURTON.D.M., The cholinergic control of internal inhibition, in : Boakes.R.A. & Halliday.M.S. (eds) Inhibition and Learning, Oxford, Pergamon Press, 1972, pp.431-460.

WARBURTON.D.M., Brain, Behavior and Drugs : Introduction to the Neurochemistry of Behaviour, John Wiley and Sons, 1975.

WARBURTON.D.M., Stimulus selection and behavioral inhibition, Iversen.L.L., Iversen.S.D., Snyder.S.H. (eds) Handbook of psychopharmacology (8), New York, London, Plenum Press, 1977, pp. 385-431.

WEARDEN.J.K., GEWIRTZ.J.& WARD.J., Saying and doing during operant learning : verbal and non-verbal behaviour during differentiation of response latency and patterning. Annual conference of the Experimental Analysis of Behaviour Group, University of St. Andrews(ECOSSE), 2, 3 et 4 Avril 1986.

ZURIFF.G.E., Collateral responding during differential reinforcement of low rates, Journal Experimental Analysis of Behavior, 1969, 12, 971-976.



ANNEXES

SART TILMAN, LE 19 février 1986  
TÉLÉPHONE: 041/56 25 24

EFFETS DES SUBSTANCES I, II, III, IV, V ET VI DE L'INSTITUT DE  
PHARMACIE : J. Delarge.

Alb. DRESSE et I. GIESBERS

L'enregistrement extracellulaire par microélectrodes de l'activité spontanée des neurones dopaminergiques de l'Aire Tegmentale Ventrale du mésencéphale fut réalisé chez des rats mâles anesthésiés à l'hydrate de chloral.

A) JDL I.

La substance I administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min ne modifie pas de façon significative, la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV. Aucun effet toxique n'a été observé chez l'animal lors de l'unique expérience qui a été réalisée. La substance I a également été injectée en aveugle par voie intrapéritonéale aux doses de 5 et 10 mg/kg. Le rat a ensuite été observé pendant 1h30.

A la dose de 5 mg/kg, des mâchonnements, des grattements sont constatés à partir de la 17ème minute et pendant 30 minutes. Au point de vue comportemental, l'animal est souvent endormi.

A la dose de 10 mg/kg, des contractions intenses du tronc sont observées pendant 2 minutes, 1 heure après injection. Ensuite, des mâchonnements, des grattements, une position de repos anormale 1h30 après l'injection la respiration est ample et légèrement irrégulière.



B) JDL II.

La substance II administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min, ne modifie pas de façon significative la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV. Des effets toxiques de polypnée sont observés.

Lorsque la substance est injectée par voie intrapéritonéale à la dose de 5 mg/kg, en aveugle et au cours d'une observation du rat pendant 1h30, l'animal a un comportement normal. Aucun effet toxique n'est remarqué.

Lorsque la substance est injectée à la dose de 10 mg/kg, dans les mêmes conditions, de légers mâchonnements, des grattements sont observés ainsi que certains bruits de respiration 1 heure après injection.

C) JDL III

La substance III a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. Cinq expériences interprétables ont été obtenues. Lors de 4 expériences nous avons observé une légère diminution de la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV. Une augmentation de fréquence a également été observée soit directement en début de perfusion ou en fin de perfusion après la phase d'inhibition. Cependant, cette activation est probablement liée à l'état pré-mortem du rat, dû à l'effet toxique de la substance.

Lorsque la substance III a été administrée en aveugle par voie intrapéritonéale, à la dose de 5 mg/kg, des grattements sont observés 45 minutes après injection. Une heure après injection de fortes contractions du tronc pendant quelques minutes et des mâchonnements sont observés. Les mâchonnements et les grattements subsistent jusqu'à la fin de l'observation. L'animal semble abattu. Il prend une position de repos anormal. La respiration devient difficile.

Lorsque la substance III est administrée à la dose de 10 mg/kg, des mâchonnements sont observés 1h15 après injection. La respiration devient légèrement difficile. Il a une position de repos anormale. Aucune contraction musculaire intense n'est remarquée.



D) JDL IV.

La substance IV a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg/min. Six expériences interprétables ont été obtenues. La substance IV ne modifie pas de façon significative la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques de l'ATV. Par contre, l'effet inhibiteur de l'apomorphine est antagonisé. Aucun effet toxique n'est observé en cours de perfusion.

La substance IV a également été injectée, en aveugle, par voie intrapéritonéale aux doses de 5 et 10 mg/kg. Le rat a ensuite été observé pendant 1h30.

A la dose de 5 mg/kg, le rat a un comportement normal. Il est peut-être un peu assoupi.

A la dose d'injection de 10 mg/kg, des mâchonnements, des grattements assez rares apparaissent à partir de la vingtième minute et jusqu'à la fin de l'observation. Une heure douze après injection, des contractions musculaires intenses du tronc sont observées pendant 1 à 2 minutes. Le rat a un comportement calme et dort souvent.

E) JDL V

La substance V a été administrée par voie intraveineuse lors d'une seule expérience à la dose de perfusion de 1 mg/kg/min. La fréquence de décharge du neurone dopaminergique de l'ATV a été augmentée progressivement en cours de perfusion. La substance a également été injectée, en aveugle, par voie intrapéritonéale aux doses de 5 et 10 mg/kg. L'animal a ensuite été observé pendant 1h30. A la dose d'injection de 5 mg/kg, après 37 minutes, des mâchonnements, des éternuements sont observés. Ceux-ci subsistent pendant toute l'observation. Du point de vue comportemental, l'animal est souvent endormi. Il garde une tension musculaire au repos. A la dose d'injection de 10 mg/kg, dans les mêmes conditions, le rat est presque toujours endormi avec cependant quelques mâchonnements et quelques mouvements des pattes au repos.



F) JDL VI

La substance VI a été administrée par voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg/min. Deux expériences interprétables ont été obtenues. La substance VI a un effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques de l'ATV. Cependant l'inhibition de 50 % de l'activité neuronale n'est pas obtenue. Une augmentation de la fréquence de décharge du neurone est observée après l'arrêt de perfusion de la substance, ce qui prouve que la diminution de la fréquence de décharge du neurone est liée au produit VI.

Des effets toxiques (contractions musculaires des pattes) ont été observées en cours de perfusion. La substance VI a également été injectée par voie intrapéritonéale à deux doses différentes et l'animal a ensuite été observé pendant 1h30. A la dose d'injection de 5 mg/kg, l'animal est assoupi. Aucun effet toxique n'est observé. A la dose d'injection de 10 mg/kg chez un premier animal, rien d'anormal n'est observé si ce n'est le fait que l'animal est très assoupi. Chez un autre rat, des tremblements sont observés, des grattements, des contractions musculaires intenses du tronc pendant une courte durée. L'animal a l'air assoupi une heure après l'injection.

---

TESTS COMPORTEMENTAUX DE PRODUITS PHARMACOLOGIQUES.

Un des objectifs de ce travail est l'étude de la relation entre l'inhibition comportementale et la régulation temporelle chez le chien (Beagle). Les mécanismes inhibiteurs dépendant essentiellement de processus nerveux centraux, nos choix de substances se sont focalisés sur les psychotropes, et plus particulièrement les psycholeptiques (et parmi ceux-ci, les neuroleptiques). Après le choix de la substance (la clozapine), il restait à fixer les doses à étudier ainsi que les délais après administration.

## CHOIX DES DOSES :

Cette sélection s'est faite en fonction de :

- la littérature pharmacologique,
- les limites des doses utilisées en clinique,
- des études psychopharmacologiques réalisées chez le chien dans des conditionnements similaires.

C'est-à-dire : 1, 4, 7 et 10 mg/kg.

Ford K.E. et Fowler S.C. (1979) affirment que la clozapine augmente la durée des réponses et diminue le taux de réponses chez le rat en FR20. Les doses utilisées étaient : 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg par voie orale. (La tâche était un "lever pressing". "Les doses sont choisies pour que la plus forte corresponde à une action antipsychotique chez l'homme".

Jeffrey G. Canon (1976), dans une étude où il utilise la clozapine aux doses : 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg chez des rats soumis à un FR20 et à un FI 2 min., conclut que la clozapine a les effets suivants :

- diminution du taux de réponses en FR20,
- en FI 2 min, il y a augmentation du taux de réponses pour 5,0 mg/kg et une diminution du taux de réponses pour 10,0 mg/kg (cfr. fig 1 et 2 au verso).

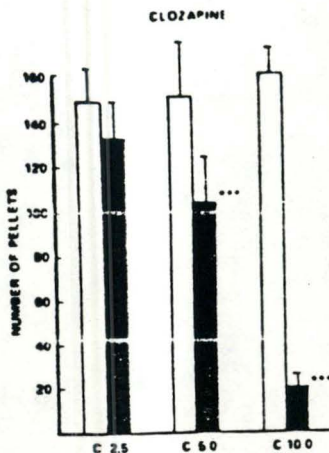


fig:1 = FR 20

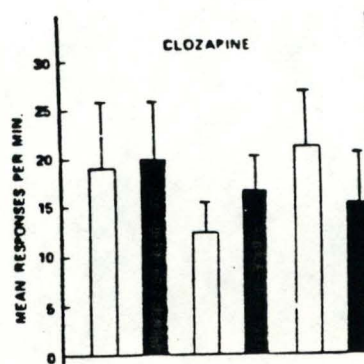


fig 2 = FI 2 min.



Avec des doses de clozapine de 0.16, 0.31, 1.25, 2.5, 5.0 et 10.0 mg/kg, Jeffrey G. Canon étudie la performance de Squirrel Monkeys dans un DRL 10". (Le produit est administré oralement). Il observe que le taux de réponses est augmenté pour les doses inférieures à 2 mg/kg et qu'il est diminué au-dessus de 3 mg/kg. (cfr. fig. 3).

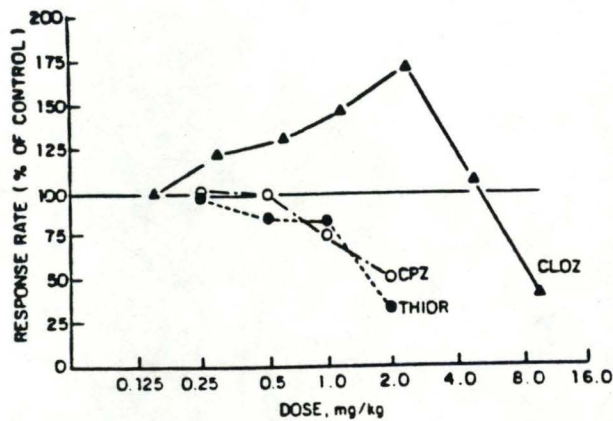


Fig. 3. Effects of chlorpromazine (CPZ), clozapine (CLOZ), and thioridazine (THIOR) orally on response rate (% of control) in squirrel monkeys as a function of dose. Each data point represents a mean of 8 to 11 monkeys on a DRL 10 s schedule

Avec des doses de 100 mg/kg chez le rat (par voie orale), Haubrich Dean R. (1975) observe que la réponse d'évitement est réduite significativement par la clozapine.

Goas J.A. et Boston J.E. (1978) étudient les propriétés discriminatives de la CPZ et de la clozapine chez des rats dans une tâche de "lever pressing". Ils utilisent les doses suivantes : 6, 8.8, 9 et 12 mg/kg, par voie orale.

"La différence entre la clozapine et la CPZ sur le plan de la discrimination pourrait être en relation avec les effets différents de ces médicaments sur le système extrapyramidal".

Cohen (1981) étudie les effets de la clozapine chez des chiens (Beagle) dans un programme de réponses conditionnées d'évitement. Il travaille avec les doses suivantes : 8, 16 et 32 mg/kg. L'administration se fait oralement, dans des capsules de gélatine ou en suspension (0,5 % Méthocel). Il observe qu'il y a blocage de l'évitement dans 50 % des cas pour 32 mg/kg.

Ekblom B. (1974) a mesuré les effets de la clozapine chez des humains schizophrènes pendant un traitement qui dure 40 jours. Les doses préalables étaient de 200 mg/kg, ensuite elles étaient augmentées jusqu'à l'obtention d'une dose standard, donnée pendant 5 semaines : de 279 mg. à 338 mg.

L'administration se faisait par voie orale, 3 à 4 fois par jour.

Il observe, au 40ème jour, que la clozapine était supérieure à la CPZ du point de vue efficacité thérapeutique et capacité de travail mais elle restait inférieure à la CPZ sur le plan tolérance.

Dans une étude de Press J.B. (1979) sur des dérivés de clozapine chez les rats, on peut lire : "la dose de protection contre la léthalité amphetaminique (ED 50) = 21 mg/kg pour la clozapine".

Gerlach J. et P. Koppelhus (1974), dans une étude chez 20 malades schizophrènes, travaillent avec des doses allant de 50 à 800 mg par jour (pendant 82 jours). Les administrations se faisaient par voie orale avec des tablettes de 25 et 100 mg, 3 fois par jour. Il apparaît que la clozapine est supérieure à l'halopéridol sur le plan thérapeutique. De plus... "la clozapine a un effet sédatif hypnotique défini car 17 des 20 patients se sentaient fatigués durant le traitement, et aucun des 20 patients n'avaient dû prendre des hypnotiques. (Cfr. fig. 4).

Concomitant medication	No. of patients	
	Clozapine	Haloperidol
Anti-Parkinson drugs (i.e., anticholinergics)	0	15
Hypnotics	0	6

Fig:4.

Chouinard G. et Lawrence A. (1976) étudient les effets de la clozapine chez des schizophrènes. Le traitement dure 35 jours. Pour la plupart des patients, les doses initiales étaient de 75 mg par jour (en 3 administrations). Par après, les doses varient de 75 à 1.200 mg par jour (en 4 administrations). "Les doses sont modifiées selon les effets secondaires et la réponse thérapeutique".

Selon Chouinard G., "Les résultats de cette étude apparaissent confirmer les études antérieures. A savoir, que la clozapine est un médicament efficace dans le traitement des schizophrénies". La plupart des symptômes psychotiques furent contrôlés en 14 jours de traitement, limitant ainsi l'hospitalisation des patients à 3 semaines.

#### CHOIX DES DELAIS APRES ADMINISTRATION ORALE

Le choix des délais dépendait de la manière dont on devait étudier le produit :  
soit - en aiguë  
- en chronique



## 1. En aigüe

Le choix des délais s'est fait en fonction de

- la littérature pharmacologique
- la littérature psychopharmacologique dans la rencontre d'une pratique pharmacologique

soit : 1, 4, 24, 48 et 72 heures après administration orale.

Ford K.E. (1979) analyse le comportement de rats en FR20 45 minutes après une administration de clozapine. (Dans ce programme, la séance dure 10 minutes).

Jeffrey G. Canon (1976) soumet ses rats à un FR20 et à un FI 2 min, 1 heure après administration de clozapine.

Jeffrey G. Canon (1979) administre oralement de la clozapine à des Squirrel Monkeys 1 heure avant un programme DRL 10sec.

Haubrich Dean R. (1975) étudie l'évitement chez le rat 3 heures après administration de clozapine (oral).

Goas J.A. et Boston J.E. (1978) étudient les propriétés discriminatives de la CPZ par rapport à la clozapine chez des rats 1 heure après absorption du produit.

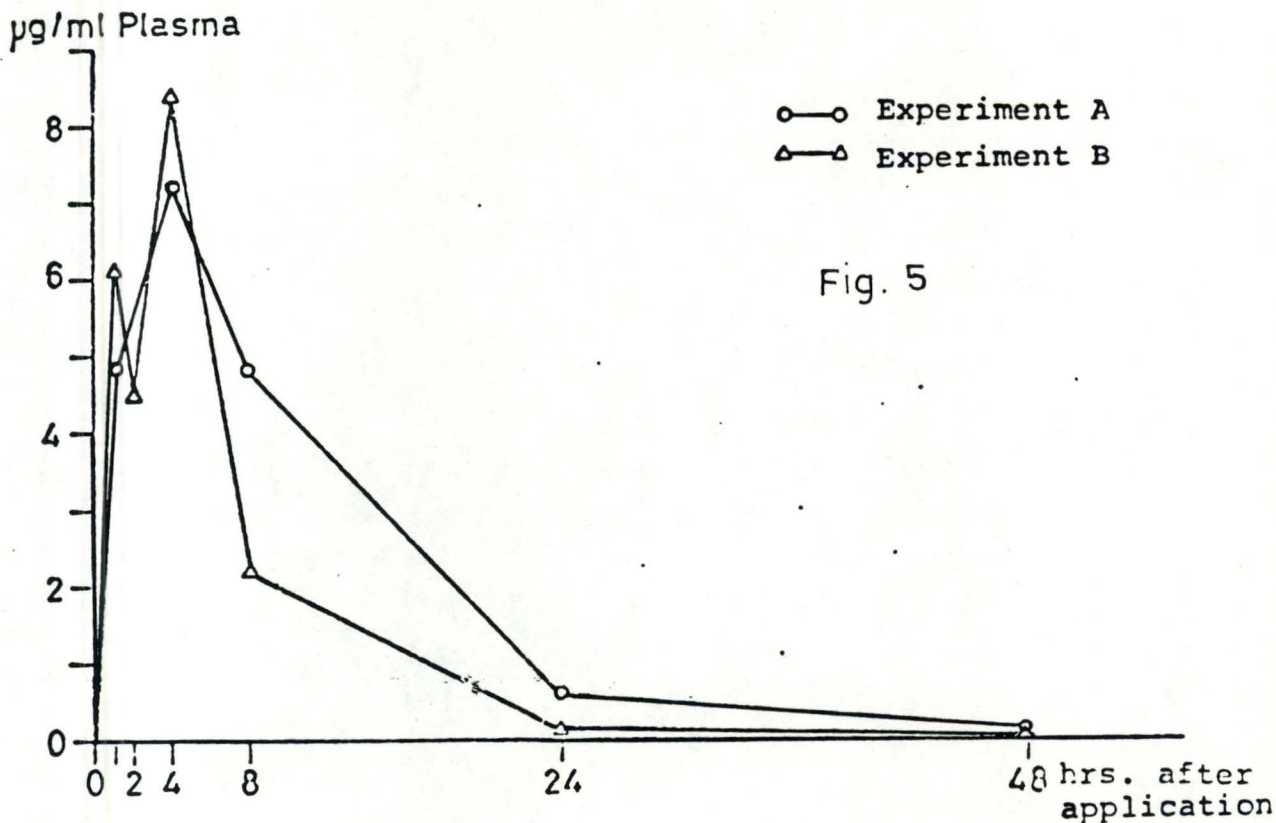
Cohen M. (1981) étudie l'évitement chez le chien (Beagle) 0.5, 2, 4, 6 et 24 heures après absorption de clozapine. "Les animaux étaient privés de nourriture, mais on leur donnait un peu de nourriture 30 minutes avant l'administration de clozapine pour minimiser l'irritation gastrique et l'émission".

De plus Cohen M. observe que la clozapine produit ses effets entre 2 et 4 heures; à 24 heures plus rien ne s'observe.

- Après une administration orale de 50 mg/kg de clozapine tritiée chez le chien (Beagle), GAUCH R. (1969 - WANDER LTD, BERN) note que  $\pm 80\%$  de la dose est éliminée endéans les premières 24 heures. 96 heures après l'administration, pratiquement toute la dose est éliminée. Dans le plasma, la plus haute activité est mesurée 4 heures après l'ingestion de la clozapine, ensuite cela décroît rapidement dans les heures qui suivent (fig. 5).

N.B. Les préparations sont données dans des capsules de gélatine.

Plasma level in the dog  
after po.-application of 50 mg  $^3\text{H}$ -HF-1854/kg



- Dans une étude menée en 1971, Gauch et Baggiolini étudient la pharmacocinétique et le métabolisme d'un dérivé oxydé tritié de la clozapine  $^3\text{H}$ -HF-1854 N oxyde, chez le Beagle après une administration orale de 50 mg/kg (capsules de gélatine). Les échantillons de sang veineux sont pris 1, 2, 4, 8, 24, 48 et 72 heures après ingestion. Les plus valeurs de radioactivité dans le plasma (5,5 g/ml en moyenne) sont mesurés 2 heures après l'administration. [table 1]

" Le taux d'absorption du HF-1854 N oxyde est pratiquement le même que celui du HF-1854 lui-même (clozapine). Il en est aussi également pour le taux d'élimination. Après administration du dérivé oxydé, la  $\frac{1}{2}$  vie est de  $\pm 2$  h, et ce jusqu'à 8 heures après l'administration" (Gauch et Baggiolini, 1971, Wander AG, Bern).

- Un rapport fourni par la WANDER LTD de Berne décrit une expérience menée chez des Beagle avec de la clozapine et son dérivé HF-1854-N-oxyde (1972). Le médicament est administré oralement.

La figure 6 décrit les concentrations plasmatiques de ces deux substances en fonction du temps post-administration. On y observe que l'absorption du N-oxyde est légèrement supérieure à celle de la clozapine, laquelle atteint sa concentration maximale 4 heures après l'ingestion.



TABLE 1

<sup>3</sup>H-HF-1854-N-OXIDE: 50 mg/kg IN THE DOG  
CONCENTRATION IN BLOOD AND PLASMA

Withdrawal Hrs After Admin	Concentration in Blood and Plasma µg/ml			
	Dog A		Dog B	
	Blood	Plasma	Blood	Plasma
1	5.03	4.10	4.21	3.92
2	5.45	4.70	6.95	6.28
4	2.87	2.94	3.85	4.38
8	0.67	0.88	0.97	0.95
24	0.62	0.72	0.20	0.14
48	0.11	0.23	0.11	0.06
72	0.05	0.12	0.05	0.05

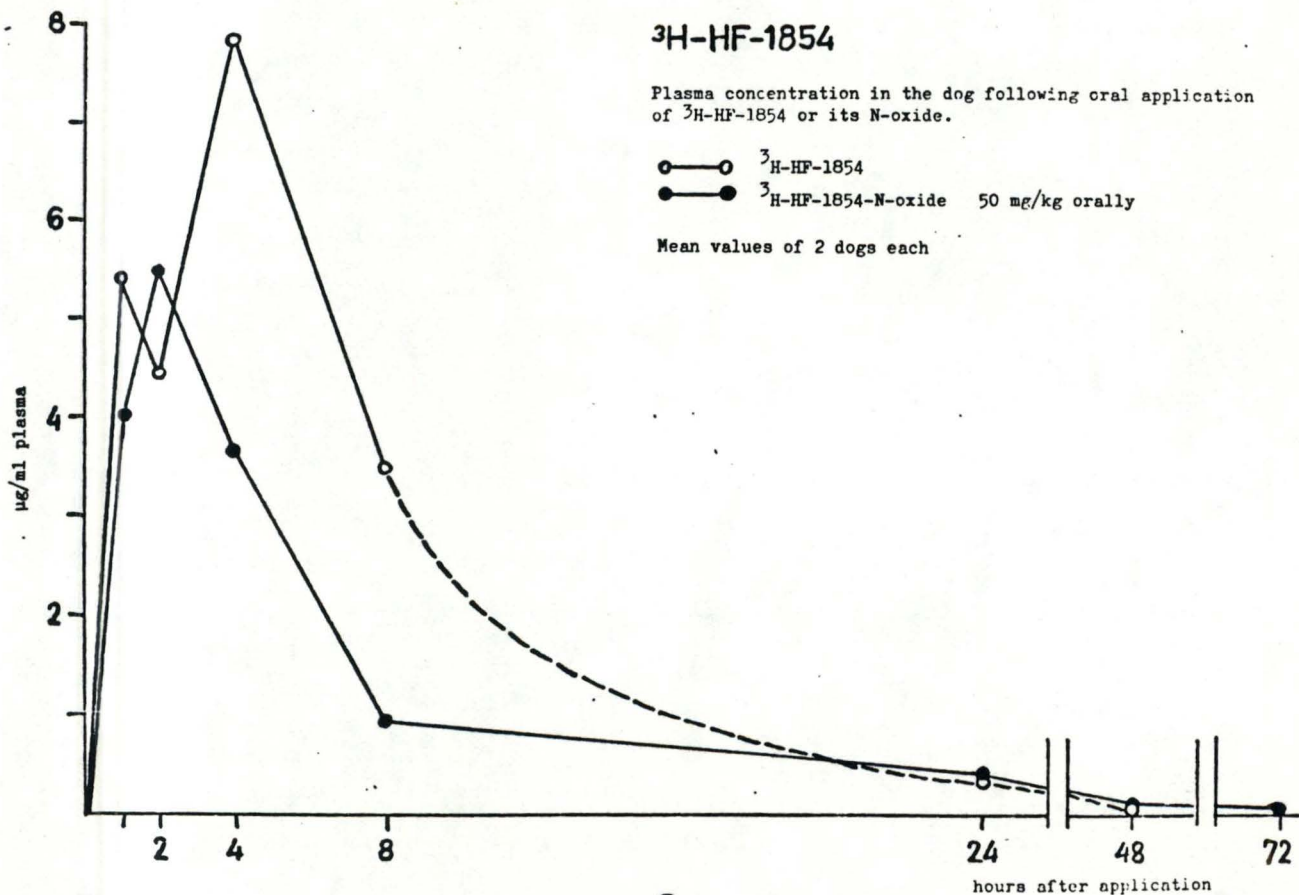


Figure 6.

## 2. En chronique

Suite à l'étude de la clozapine en aiguë, il était intéressant d'étudier la performance des chiens soumis à une administration quotidienne de clozapine.

Il a fallu pour cela choisir une dose et un délai post-administration.

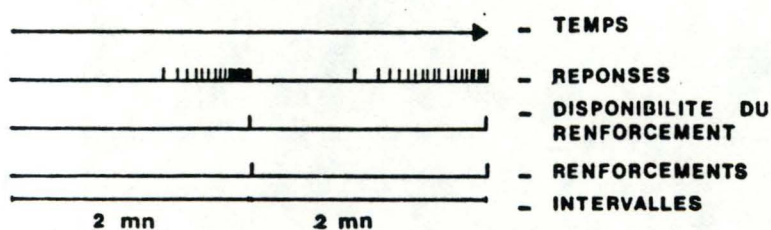
- Dose : il fallait sélectionner une des 4 doses prétestées, soit 1, 4, 7 ou 10 mg/kg. D'après les résultats obtenus en aiguë, le choix s'est porté sur la dose 4 mg/kg.

- Délai : soit 1 h, 4 h, 24 h, ...

La décision fut d'étudier la clozapine 4 heures après l'administration. Ce délai correspond en fait au moment où les effets manifestés sont maximum.

### ANNEXE 3

#### PROGRAMME A INTERVALLE FIXE DE 2 MINUTES (F.I.) (Fraisse.P., 1979.)



Dans les programmes à intervalles fixes, la réponse de l'animal est renforcée si un délai déterminé s'est écoulé entre celle-ci et le renforcement précédent. L'animal a la possibilité de répondre tout au long de l'intervalle fixé, sans que cela n'ait de conséquences au niveau du renforcement. On observe cependant un allongement des pauses post-renforcement et une augmentation de la fréquence des réponses à la fin du délai. Selon Fraissee et al. (1979), il y a ajustement spontané du comportement à l'intervalle fixé.



ERRATA.

- Page 45: atténué et un effet anti-nor-adrénergique plus prononcé".  
lire: à ce jour, la clozapine a un effet anti-dopaminergique plus prononcé".
- Page 50: DX, DZ, DO, DY, pp. 86.
- Page 59: elle est absente la 5<sup>ème</sup> semaine. (cfr. table 1).
- Page 60: 300 granulocytes/mm<sup>3</sup>.  
: 0,47% lire 0,47%.  
: 0,1% et 1,0% lire 0,1%. et 1,0%.
- Page 79: Les psychotropes testés sont: lire Les produits testés sont:
- Page 83: est détaillée à la page 83 lire est détaillée à la page 84.
-

La symptomatologie extrapyramidale peut se résumer comme suit:

1. Le syndrome akinéto-hypertonique, qui est le syndrome parkinsonien habituel:

- hypo- ou akinésie: absence de mouvements par baisse exagérée du tonus (le parkinsonien marche à petits pas et sans balancement des bras)
- hypo- ou aminie: faciès figé, sialorrhée (salivation excessive; le patient "have")
- micrographie: écriture petite
- hypertonie plastique: catatonie (un bras ou une jambe garde la position anormale qu'on lui impose; phénomène de "roue dentée": lorsqu'on tire le bras en flexion, il cède par saccades)
- adiadochocinésie: difficulté de faire un mouvement en symétrie avec les deux mains

Tout ceci retentit sur le psychisme:

- \* indifférence psychomotrice (déconnexion)
- \* morosité
- \* dépression

2. Le syndrome hyperkinétique, qui peut se superposer au premier:

- dyskinésie: mouvements mal calculés, dystoniques ou catatoniques, hémibalisme, petits tremblements des membres au repos (le geste du "compteur de billets")
- excitation psycho-motrice:
  - \* impatience
  - \* akathisie: difficulté de rester assis
  - \* tasikinésie: difficulté de rester debout, impulsion à marcher

Comme retentissement sur le psychisme, on note souvent de l'anxiété et de la suggestibilité.

3. Les troubles végétatifs:

- troubles du rythme cardiaque
- hypotension orthostatique
- hypothermie
- syndrome endocrinien: impuissance, frigidité
- troubles trophiques des extrémités: membres rouges, cyanosés, gonflés.



