



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Inhibition, régulation temporelle et résistance au stress chez *Canis familiaris* (beagle): étude de corrélats électrocardiographiques

Marion, Jean-Yves

Award date:
1987

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.



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

INHIBITION, REGULATION TEMPORELLE ET RESISTANCE
AU STRESS CHEZ Canis familiaris (BEAGLE) :
ETUDE DE CORRELATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES .

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

Jean-Yves MARION

Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix
Faculté des Sciences
Rue de Bruxelles, 61 - B - 5000 NAMUR
Tél. : 081 / 22 90 61

**Inhibition, régulation temporelle et résistance au stress chez Canis familiaris (Beagle) :
étude de corrélats électrocardiographiques.**

MARION Jean-Yves

Résumé.

La psychopharmacologie, qui a pour objet l'étude des effets comportementaux de certaines substances médicamenteuses (psychotropes), utilise des modèles de conditionnement pour l'étude pré-clinique de ces produits. Notre modèle de conditionnement intègre l'inhibition locomotrice et la régulation temporelle du comportement : les sujets doivent s'inhiber pendant un laps de temps déterminé, temps qu'ils doivent estimer, en un endroit précis du local d'expérience pour être renforcés. La multiplicité des paramètres recueillis en séance expérimentale permet d'inventorier les effets des substances étudiées. Parmi les psychotropes, les neuroleptiques agissent de manière bénéfique sur les maladies psychotiques telles que l'agitation maniaque ou la schizophrénie, mais non sans effets secondaires indésirables comme les symptômes extrapyramidaux. L'absence de ceux-ci pour la clozapine lui confère un intérêt particulier. Certains auteurs lui attribuent des propriétés anxiolytiques. Afin d'éprouver cette propriété de la clozapine, une étude de résistance au stress est réalisée dans la première partie de ce travail. Les processus complexes impliqués dans notre modèle (inhibition locomotrice et régulation temporelle) doivent engendrer des modifications physiologiques mesurables. Nous tentons dans la deuxième partie de mettre en évidence des corrélats électrocardiographiques, via une mesure de la fréquence cardiaque, pendant le délai d'inhibition locomotrice. Notre hypothèse est que le caractère actif de l'inhibition possède une dimension physiologique mesurable.

Abstract.

Psychopharmacology, which is concerned with behavioral effects of psychotropic substances, uses conditioning schedules to realize pre-clinical study of these drugs. Our conditioning schedule combines locomotor inhibition with behavioral temporal regulation : the subjects have to inhibit themselves during a fixed time, which they have to estimate, on a fixed spot of the experimental room in order to be reinforced. The diverse parameters collected in an experimental session permit to classify substances effects. Among psychotropic substances, neuroleptics act favourably on psychotic diseases as maniac syndrome or schizophrenia, but with side effects like extrapyramidal symptoms. The absence of these effects in clozapine treatment give to it a particular interest. Authors attribute anxiolytic properties to it. In order to test this property, we realize a stress resistance study in the first part of our work. Complex processes involved in our schedule (locomotor inhibition and temporal regulation) can create measurable physiological modifications. In the second part of this study, we attempt to show electrocardiographical correlates, by heart rate measurement, during locomotor inhibition period. Our hypothesis is that the active component of inhibition has a measurable physiological dimension.

Mémoire de licence en Sciences Biologiques

Septembre 1987

Laboratoire de Psychologie expérimentale

Promoteur : Prof. M. MERCIER

Au terme de ce travail, je tiens à remercier

Monsieur **Mercier** pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son Département de Psychologie, ainsi que pour ces conseils scientifiques judicieux et ses critiques qui ont guidé ma recherche.

Monsieur **J.P. Peters** pour les outils informatiques qu'il a mis à ma disposition et pour son aide précieuse dans le traitement informatique d'une partie des données.

J. Bruhwyler, pour sa constante disponibilité et ses attentives lectures ce qui m'a permis de mener à bien ma recherche.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur **De Schrijver** pour les cours de pharmacologie et de neurophysiologie qu'il m'a enseignés ainsi que pour ses précieux conseils dans le domaine de l'électrocardiographie, à Monsieur **Depiereux** qui m'a aimablement conseillé pour le traitement statistique d'une partie des données, ainsi qu'à Monsieur **Letesson** pour son aimable collaboration et ses hautes compétences vétérinaires.

Je tiens à congratuler tous les membres du Département de Psychologie pour l'ambiance sympathique qu'ils y créent. Je pense spécialement à Monsieur **Gueur, Vincent, Guy, Raymond**.

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.

**Inhibition, régulation temporelle et résistance au stress chez Canis familiaris (Beagle) :
étude de corrélats électrocardiographiques.**

MARION Jean-Yves

Résumé.

La psychopharmacologie, qui a pour objet l'étude des effets comportementaux de certaines substances médicamenteuses (psychotropes), utilise des modèles de conditionnement pour l'étude pré-clinique de ces produits. Notre modèle de conditionnement intègre l'inhibition locomotrice et la régulation temporelle du comportement : les sujets doivent s'inhiber pendant un laps de temps déterminé, temps qu'ils doivent estimer, en un endroit précis du local d'expérience pour être renforcés. La multiplicité des paramètres recueillis en séance expérimentale permet d'inventorier les effets des substances étudiées. Parmi les psychotropes, les neuroleptiques agissent de manière bénéfique sur les maladies psychotiques telles que l'agitation maniaque ou la schizophrénie, mais non sans effets secondaires indésirables comme les symptômes extrapyramidaux. L'absence de ceux-ci pour la clozapine lui confère un intérêt particulier. Certains auteurs lui attribuent des propriétés anxiolytiques. Afin d'éprouver cette propriété de la clozapine, une étude de résistance au stress est réalisée dans la première partie de ce travail. Les processus complexes impliqués dans notre modèle (inhibition locomotrice et régulation temporelle) doivent engendrer des modifications physiologiques mesurables. Nous tentons dans la deuxième partie de mettre en évidence des corrélats électrocardiographiques, via une mesure de la fréquence cardiaque, pendant le délai d'inhibition locomotrice. Notre hypothèse est que le caractère actif de l'inhibition possède une dimension physiologique mesurable.

Abstract.

Psychopharmacology, which is concerned with behavioral effects of psychotropic substances, uses conditioning schedules to realize pre-clinical study of these drugs. Our conditioning schedule combines locomotor inhibition with behavioral temporal regulation : the subjects have to inhibit themselves during a fixed time, which they have to estimate, on a fixed spot of the experimental room in order to be reinforced. The diverse parameters collected in an experimental session permit to classify substances effects. Among psychotropic substances, neuroleptics act favourably on psychotic diseases as maniac syndrome or schizophrenia, but with side effects like extrapyramidal symptoms. The absence of these effects in clozapine treatment give to it a particular interest. Authors attribute anxiolytic properties to it. In order to test this property, we realize a stress resistance study in the first part of our work. Complex processes involved in our schedule (locomotor inhibition and temporal regulation) can create measurable physiological modifications. In the second part of this study, we attempt to show electrocardiographical correlates, by heart rate measurement, during locomotor inhibition period. Our hypothesis is that the active component of inhibition has a measurable physiological dimension.

Mémoire de licence en Sciences Biologiques

Septembre 1987

Laboratoire de Psychologie expérimentale

Promoteur : Prof. M. MERCIER

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : PRESENTATION THEORIQUE</u>	
A. ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS UN TEST COMPORTEMENTAL PRE-CLINIQUE	4
<u>CHAPITRE 1 : DESCRIPTION DU MODELE DE CONDITIONNEMENT</u>	5
1. L'inhibition comportementale.	5
2. La régulation temporelle.	8
3. Interaction de l'inhibition et de la régulation temporelle dans notre modèle.	10
4. Les comportements libres.	13
<u>CHAPITRE 2 : LA CLOZAPINE</u>	14
1. Effets pharmacologiques.	14
2. Effets comportementaux.	17
3. Effets secondaires.	17
<u>CHAPITRE 3 : SPECIFICITE DU MODELE</u>	19
1. Utilisation du modèle pour tester la clozapine.	19
2. Intérêt clinique du modèle.	21
2.1. Valeur de prévision.	
2.2. Valeur de complément.	
3. Etude de stress.	24
3.1. Stress engendré par buzzer.	
3.2. Stress engendré par stimulation électrique.	
B. CORRELATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE L'INHIBITION ET DE LA REGULATION TEMPORELLE	26
<u>CHAPITRE 1 : LE COEUR ET L'ELECTROCARDIOGRAMME</u>	27
1. La révolution cardiaque et le contrôle de l'activité cardiaque.	27
2. Les mesures de l'activité électrique cardiaque.	29
2.1. Les dérivations existantes.	
2.2. Notre dérivation.	

<u>CHAPITRE 2</u> : LES ETUDES DE CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES	33
1. La psychophysiologie et l'électrophysiologie.	33
2. Les études de corrélats électrocardiographiques.	34
2.1. Les modèles de corrélats électrocardiographiques.	
2.2. Les études de corrélats électrocardiographiques dans des tâches d'estimation temporelle et de temps de réaction.	
2.3. Les études de corrélats électrocardiographiques dans des tâches d'évitement.	
3. Spécificité de notre approche.	41
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : PARTIE EXPERIMENTALE	43
<u>CHAPITRE 1</u> : MATERIEL ET METHODE	44
1. Sujets d'expériences.	45
2. Matériel.	47
A. Expérience de stress et avec clozapine.	49
1. Programme d'expériences.	49
1.1. Plan expérimental.	
1.2. Description d'une séance.	
1.3. Déroulement temporel des expériences.	
2. Recueil des données.	51
2.1. Description et définitions des mesures.	
2.2. Traitement des données.	
B. Mesures électrocardiographiques.	59
1. Matériel et méthode.	59
1.1. Les électrodes.	
1.2. Anesthésie et pose des électrodes.	
1.3. Matériel d'enregistrement.	
2. Programme d'expérience.	61
2.1. Programme de conditionnement.	
2.2. Déroulement temporel du programme .	
2.3. Mesures effectuées.	
3. Recueil et traitement des données.	62

<u>CHAPITRE 2</u> : RESULTATS ET COMMENTAIRES	63
A. Etude de stress.	64
1. Description du comportement en contrôle.	64
1.1. La performance.	
2. Etude de la clozapine dans le programme stimulation électrique.	65
2.1. Analyse de la performance.	
2.2. Analyse des effets secondaires.	
B. Etude de corrélats électrocardiographiques de l'inhibition et de la régulation temporelle.	72
1. Analyse de la fréquence cardiaque.	73
2. Analyse des conduites collatérales.	75
CONCLUSIONS GENERALES	79
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

INTRODUCTION.

La psychopharmacologie a pour but l'étude comportementale de médicaments appelés psychotropes (produits agissant sur le système nerveux). Parmi ces psychotropes, les neuroleptiques sont des composés utilisés en clinique pour leurs effets bénéfiques sur les symptômes psychotiques comme l'hallucination et la schizophrénie. Au contraire des autres neuroleptiques, la clozapine, outre ses potentialités antipsychotiques, semble ne pas provoquer des effets secondaires au niveau du système extrapyramidal. Ceci lui confère un intérêt particulier.

L'étude pré-clinique est une étape importante dans le cheminement vers une éventuelle commercialisation du médicament. En psychopharmacologie, les techniques de conditionnement sont largement utilisées afin d'évaluer les effets comportementaux, tant primaires que secondaires.

Le programme de conditionnement utilisé dans ce travail repose sur le comportement libre chez le chien et consiste en un apprentissage d'une discrimination spatio-temporelle se conjuguant à une inhibition locomotrice. Le chien est conditionné à se positionner en un lieu déterminé pendant un délai fixé au terme duquel un stimulus sonore lui est proposé. La visite du chien au distributeur en réponse à ce stimulus est renforcée positivement. Un stimulus sonore identique est délivré, lors de certains essais, aléatoirement durant le délai. Le chien n'est jamais renforcé s'il répond à ce stimulus.

Cette présentation de stimuli sonores différenciables seulement par leur position temporelle conduit à une régulation temporelle du comportement. Dans ce schéma expérimental, deux types de comportements sont différenciés : les conduites se déroulant pendant l'inhibition (conduites collatérales) et les conduites se manifestant pendant la phase d'excitation (conduites adjacentes).

La première partie de notre travail consiste en l'étude des effets de la clozapine dans un programme de stress. Celui-ci provient d'une modification du programme initial de conditionnement auquel s'ajoute un stress induit par stimulation électrique. La délivrance de l'agent stressant est simultanée à celle des stimuli positif et négatif. La dégradation de la performance résultant du stress doit permettre l'étude d'éventuels effets anxiolytiques attribués à la clozapine. La comparaison de nos résultats à ceux obtenus lors d'une étude similaire antérieure doit nous permettre d'éprouver la sensibilité du modèle à des variations d'ordre intra-individuel.

Les mécanismes complexes impliqués dans des comportements conditionnés tels que l'inhibition locomotrice doivent engendrer des modifications physiologiques mesurables, c'est l'objet de la psychophysiologie. Elle permet de compléter la psychologie expérimentale par une étude physiologique menée en parallèle. L'électrophysiologie fournit beaucoup de paramètres utilisables (EEG, ECG, ENG, ...) Parmi ceux-ci, l'électrocardiogramme fournit plusieurs renseignements sur la fonction cardiaque dont le plus usité est la fréquence cardiaque. La fonction cardiaque est intimement liée à la régulation des demandes métaboliques déclenchées par divers facteurs et la fréquence cardiaque fournit un index objectif d'événement physiologique.

Dans la seconde partie de ce travail, nous menons une étude de corrélations électrophysiologiques de l'inhibition locomotrice et de la régulation temporelle apparaissant dans le modèle. Cette étude psychophysiologique consiste en la mesure de la fréquence cardiaque des chiens durant le délai d'inhibition. L'évolution de cet indice de la fonction cardiaque peut en effet être influencée par les mécanismes comportementaux mis en jeu par notre modèle. Notre but est la mise en évidence d'une composante physiologique de l'inhibition et de son caractère actif accentué par le stimulus négatif.

PREMIERE PARTIE :

- A. ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS UN TEST
COMPORTEMENTAL PRECLINIQUE.**

- B. CORRELATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
DE L'INHIBITION ET DE LA REGULATION TEMPORELLE.**

**A. ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS UN TEST
COMPORTEMENTAL PRECLINIQUE.**

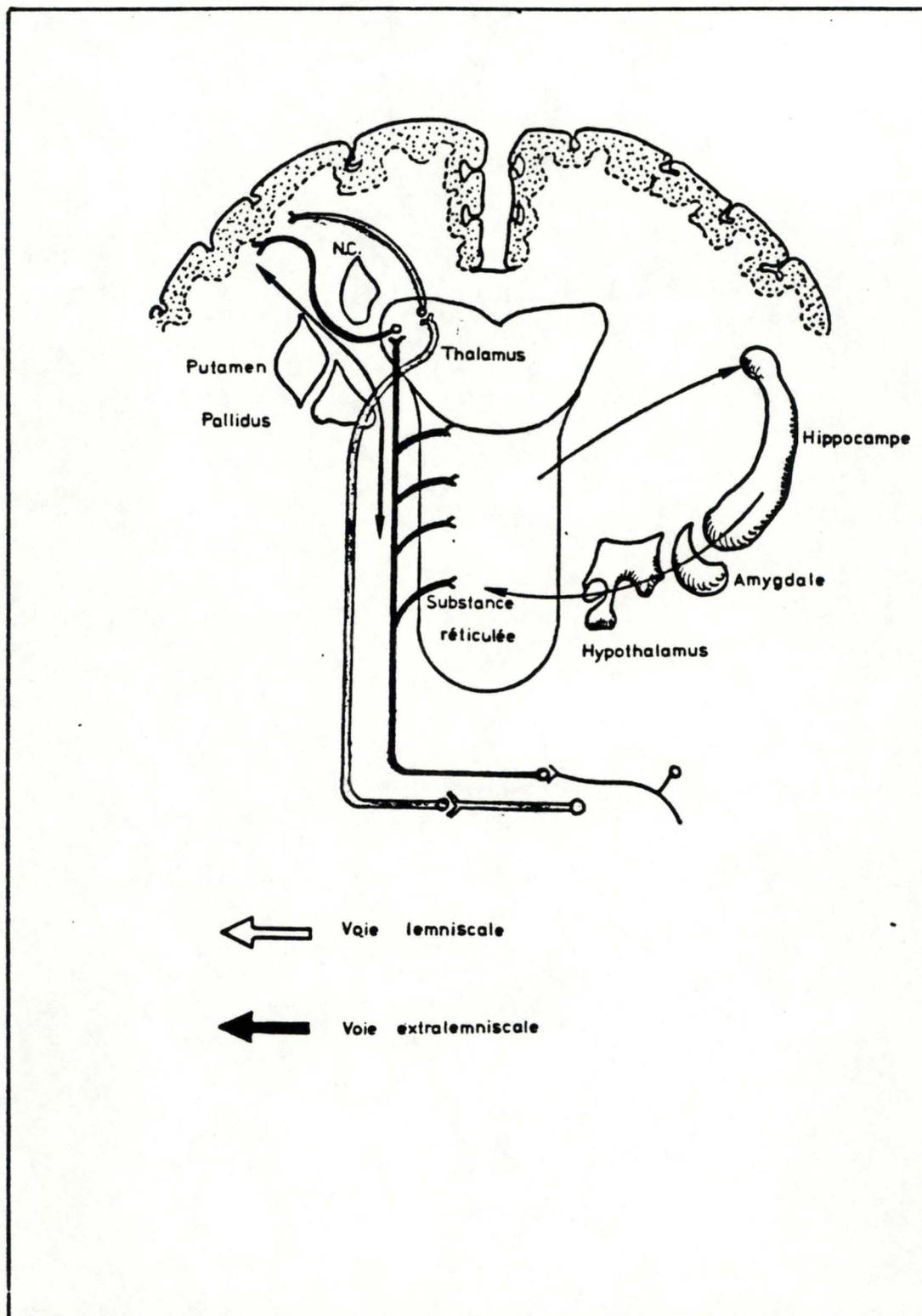


Fig. 1 : Représentation schématique modifiée d'une voie sensorielle lemniscale et extralemniscale. (Laborit.H., 1981, PP.22) .

CHAPITRE I : DESCRIPTION DU MODELE DE CONDITIONNEMENT.

1. L'INHIBITION COMPORTEMENTALE

1.1. L'INHIBITION EST UN PROCESSUS VITAL

L'inhibition intervient au niveau du neurone (par la période réfractaire succédant à une excitation) et entre les neurones au niveau de la synapse (inhibition présynaptique et potentiel post-synaptique inhibiteur). Ces unités de processus inhibiteurs complexes sont intégrées et organisées au niveau du S.N.C. : le flux d'informations arrivant au niveau central doit être intégré. On connaît deux types d'intégrations :

1°) Intégration de l'influx afférent (fig.1):

Deux voies sont à distinguer : la voie lemniscale, la plus directe, comporte deux relais (médullaire, thalamus). Elle constitue le système de discrimination fine. La voie extralemniscale, moins directe, comporte un relais important dans la substance réticulée et dans le thalamus. Elle constitue le système d'alerte du S.N.C.

2°) Intégration de l'influx efférent : 2voies motrices (fig.2)

La voie pyramidale, la plus directe, a pour fonction de synchroniser et de coordonner les mouvements volontaires. Elle est constituée de grandes cellules reliant le cortex à la moëlle épinière. Leurs cylindres sont en connexion synaptique avec les motoneurones qui commandent les muscles striés squelettiques. La voie extrapyramidale, moins directe, contient une interruption entre le cortex et la moëlle au niveau du tronc cérébral. Elle active ou inhibe les mouvements volontaires, régule le tonus musculaire et les mouvements involontaires. Les deux voies projettent des collatérales sur la substance réticulée.

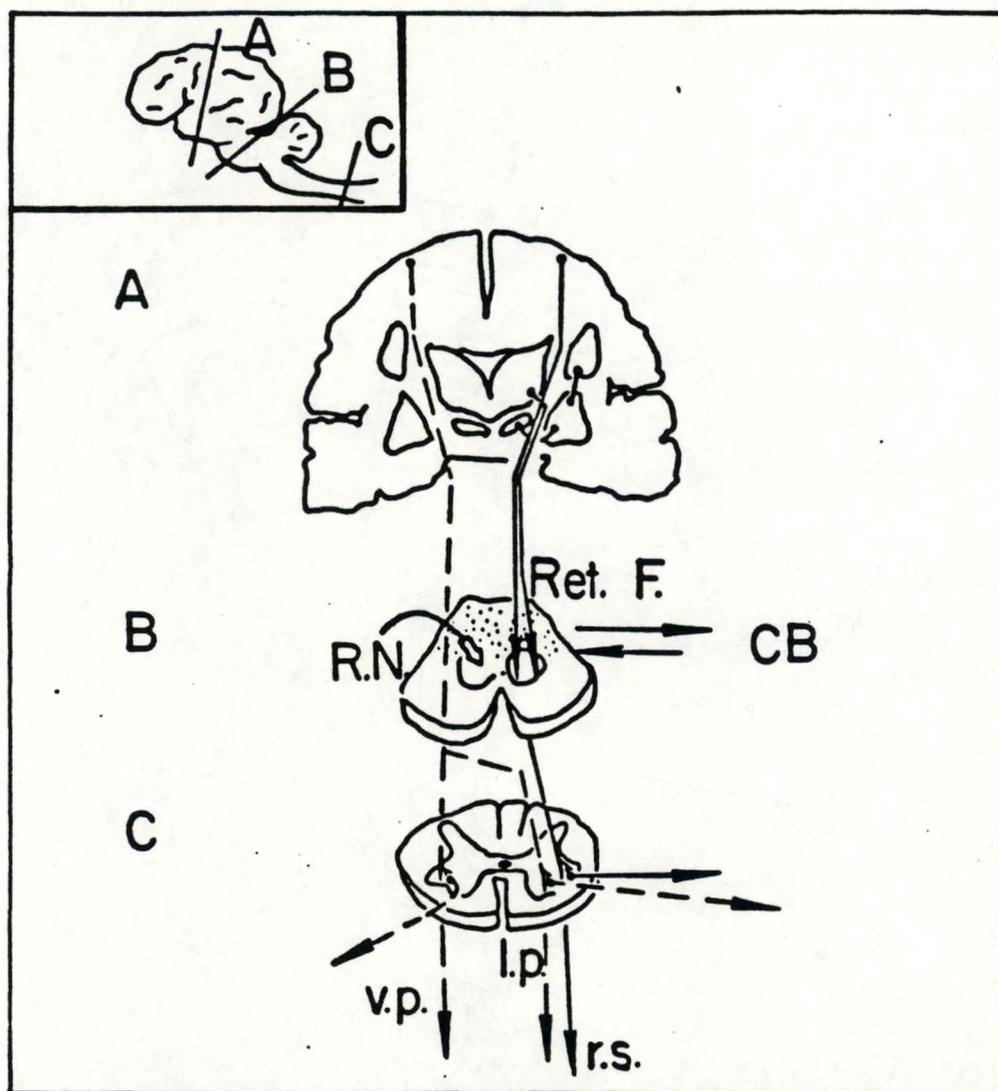


Fig. 2 Shématisation symétrique du système pyramidal (gauche) et du système extrapyramidal (droite)
 V.P. et I.P.=faisceaux pyramidaux ventraux et latéraux

Ret.F.=formation réticulaire

R.N.=noyau rouge

CB.=cervelet

r.s.=faisceau réticulospinal

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

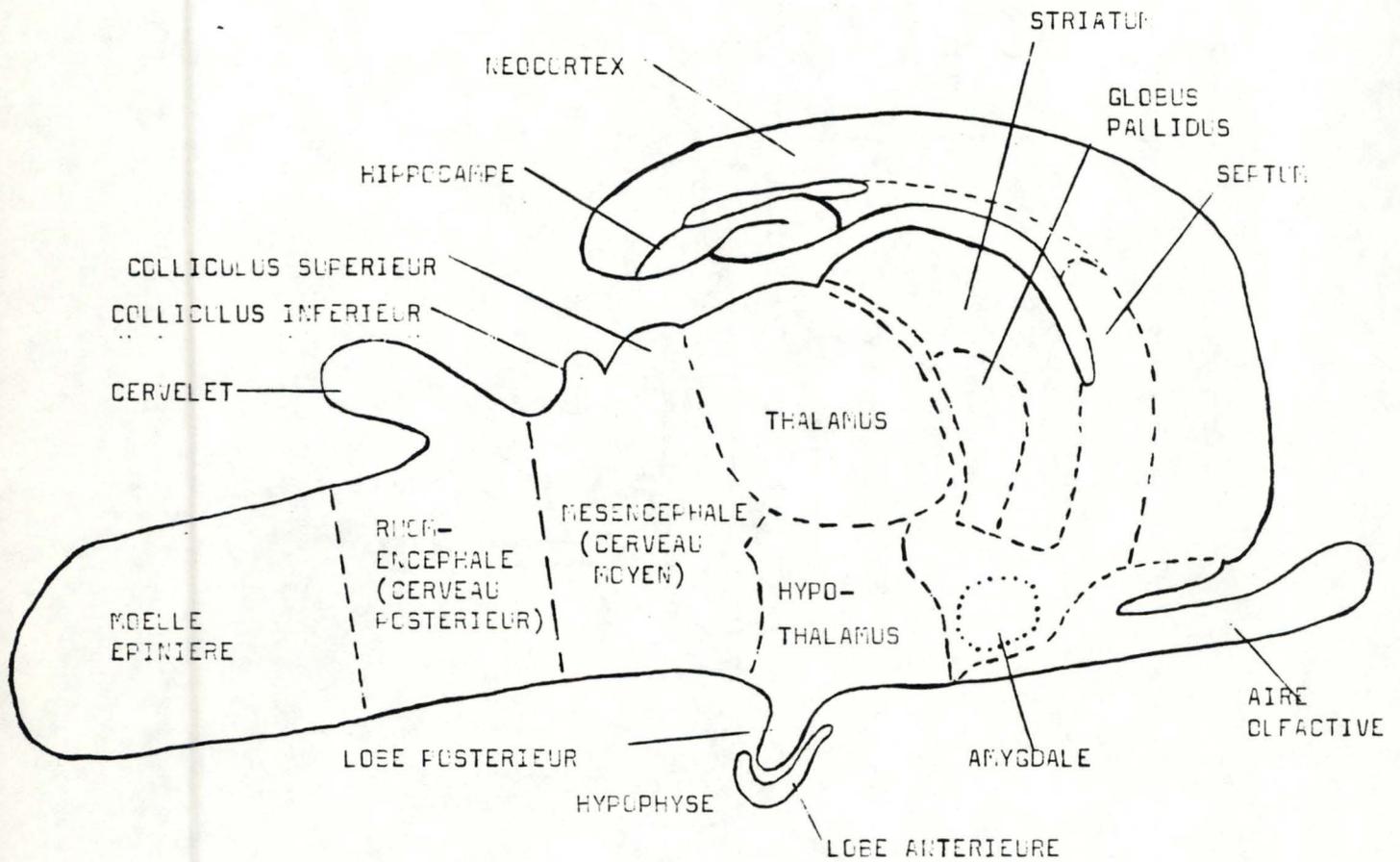


FIG.3. : Représentation schématique d'un encéphale de mammifère. Le cerveau est généralement divisé en cerveau postérieur, moyen et antérieur. Le cerveau antérieur est le plus complexe des trois. Les hémisphères cérébraux en constituent la partie extérieure; leur surface est formée par les circonvolutions du cortex qui inclut l'hippocampe, le néocortex et les régions olfactives. A l'intérieur des hémisphères se trouvent l'amygdale et le corps strié ; ce dernier comprend le globus pallidus et le striatum composé lui-même du noyau caudé et du putamen. La partie restante du cerveau antérieur est le diencephale : sa partie supérieure forme le thalamus et la partie inférieure est l'hypothalamus (relié au complexe hypophysaire).
(Pour La Science, 1984).

1.1.1. Rôle de la substance réticulée

La substance réticulée, carrefour des collatérales sensorielles et motrices, est en relation avec le thalamus, l'hypothalamus, le cortex et surtout le système limbique (ou rhinencéphale). Elle remplit 2 fonctions :

1° elle influence l'activité corticale ; c'est la réaction d'éveil.

2° elle active ou inhibe les manifestations motrices (ex. : coordination des muscles respiratoires). Warburton (1972, 1975, 1977) met en exergue le rôle de la formation réticulaire dans les processus d'inhibition conditionnée, trois systèmes sont envisagés :

- 1) le système cholinergique ascendant qui facilite, en particulier au niveau de la sélection des stimuli adéquats, l'inhibition.
- 2) le système dopaminergique qui sert de médiateur pour l'activation comportementale.
- 3) le système sérotoninergique, qui est le médiateur de l'inhibition comportementale.

1.1.2. Localisation des centres inhibiteurs centraux

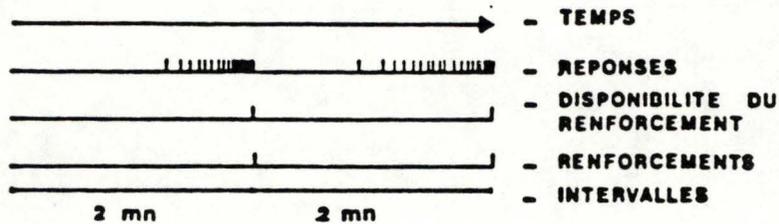
Le système limbique semble répondre le mieux aux tentatives de localisation de ces mécanismes inhibiteurs. Le système limbique est situé au milieu du cerveau, sur la ligne médiane des deux hémisphères. Il est constitué de nombreuses structures dont l'hippocampe, l'amygdale. (cfr. fig. 3).

Selon Douglas (1972), l'hippocampe est l'organe de l'expression de l'inhibition interne. 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).

L'inhibition est donc le 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 elle, l'homme serait en état d'épilepsie permanente : l'inhibition est un processus vital.

FIG. 4 :

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 Fraisse et al. (1979), il y a ajustement spontané du comportement à l'intervalle fixé.

1.2. L'INHIBITION EST UN PHENOMENE 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 de la paralysie, où la fonction est abolie et non empêchée.

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

2. LA REGULATION TEMPORELLE

Lors de la régulation temporelle, le sujet estime une durée sans apport ni repère temporel externe de cette durée. Pour étudier la régulation temporelle, il convient de distinguer les situations où elle est "spontanée" (ex: programme FI, cfr. fig.4) des situations où elle est "imposée", en ce sens qu'elle est la condition du renforcement (ex. : DRL).

2.1. LE DRL ET LA REGULATION TEMPORELLE IMPOSEE

Dans un programme DRL ("Differential Reinforcement of Low rates" ou "Renforcement des débits lents de réponses")(cfr. fig.4bis), 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 § 3.1. la position de notre programme de conditionnement par rapport au DRL. Il est intéressant de se demander ce que le sujet fait pendant qu'il estime le temps qui passe. Chez les animaux, il existe plusieurs mécanismes pour rendre compte de l'existence de la régulation temporelle.

2.2. MECANISMES DE LA REGULATION TEMPORELLE CONDITIONNEE

Trois hypothèses principales sont proposées pour expliquer la régulation temporelle du comportement :

PROGRAMME DE DEBIT DE REPONSES LENT DE 10 SECONDES

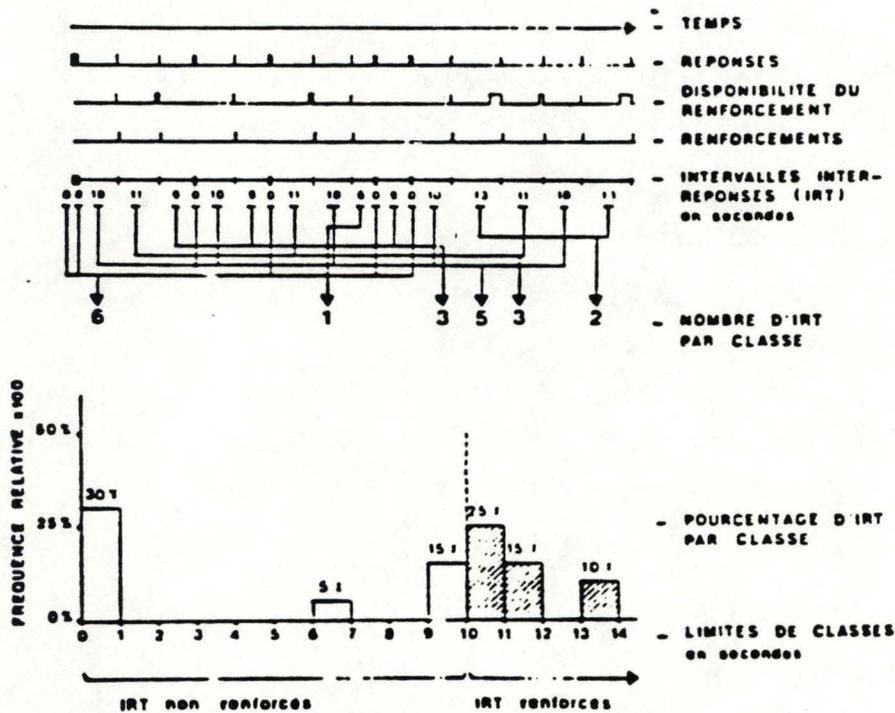


Figure 4bis - Enregistrement représentatif du programme de débit de réponse lent (DRL) regroupement des intervalles interréponses (IRT) en fonction de leur durée et conversion de ces nombres d'IRT en fréquences relatives par classe de durée d'IRT. Cette conversion permet d'apprécier la qualité de la régulation temporelle acquise dans le programme DRL.

(Frasse.P., 1979)

1.2. L'INHIBITION EST UN PHENOMENE 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 de la paralysie, où la fonction est abolie et non empêchée.

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

2. LA REGULATION TEMPORELLE

Lors de la régulation temporelle, le sujet estime une durée sans apport ni repère temporel. Cette page ne doit pas être lue en double. Merci. Pour étudier la régulation temporelle, il convient de distinguer les situations où elle est "spontanée" (ex: programme FI, cfr. fig.4) des situations où elle est "imposée", en ce sens qu'elle est la condition du renforcement (ex. : DRL).

2.1. LE DRL ET LA REGULATION TEMPORELLE IMPOSEE

Dans un programme DRL ("Differential Reinforcement of Low rates" ou "Renforcement des débits lents de réponses")(cfr. fig.4bis), 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 § 3.1. la position de notre programme de conditionnement par rapport au DRL. Il est intéressant de se demander ce que le sujet fait pendant qu'il estime le temps qui passe. Chez les animaux, il existe plusieurs mécanismes pour rendre compte de l'existence de la régulation temporelle.

2.2. MECANISMES DE LA REGULATION TEMPORELLE CONDITIONNEE

Trois hypothèses principales sont proposées pour expliquer la régulation temporelle du comportement :

1°) Une base de temps viscérale :

Les périodicités cardiovasculaires et respiratoires ont été prises comme cibles dans ce type d'investigation (Doehring, 1964 ; Jonhson, 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 :

Les propriocepteurs ("récepteurs renseignant sur 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", (Sher-rington, 1906-cité dans Richelle, 1973), renseigneraient l'organisme sur l'état de tension musculaire corrélatif de l'expérience temporelle dans la situation d'attente.

3°) L'hypothèse de la chaîne comportementale :

Selon cette hypothèse ("chaining hypothesis"), la régulation temporelle provient de 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. D'autres fonctions sont attribuées à ces conduites (voir §4, Les comportements libres) qui sont analysées dans l'examen des comportements libres. 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 § 3 .

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

Pour que la régulation temporelle puisse faire partie d'un conditionnement, l'animal doit savoir attendre. L'inhibition motrice est étroitement liée au processus de régulation temporelle : l'attente doit précéder l'émission de la réponse, et l'unité à renforcer est l'intégration de ces deux éléments. L'attente n'est nullement synonyme de passivité. Au contraire, lors de sa restriction motrice, l'animal a une activité intense, avec des dimensions internes (nous essayons de les mettre en évidence par électrocardiographie, voir partie II), avec des dimensions externes observables dans le comportement (conduites collatérales, voir §4). L'attente permet l'émergence d'une INHIBITION COMPORTEMENTALE OBSERVABLE.

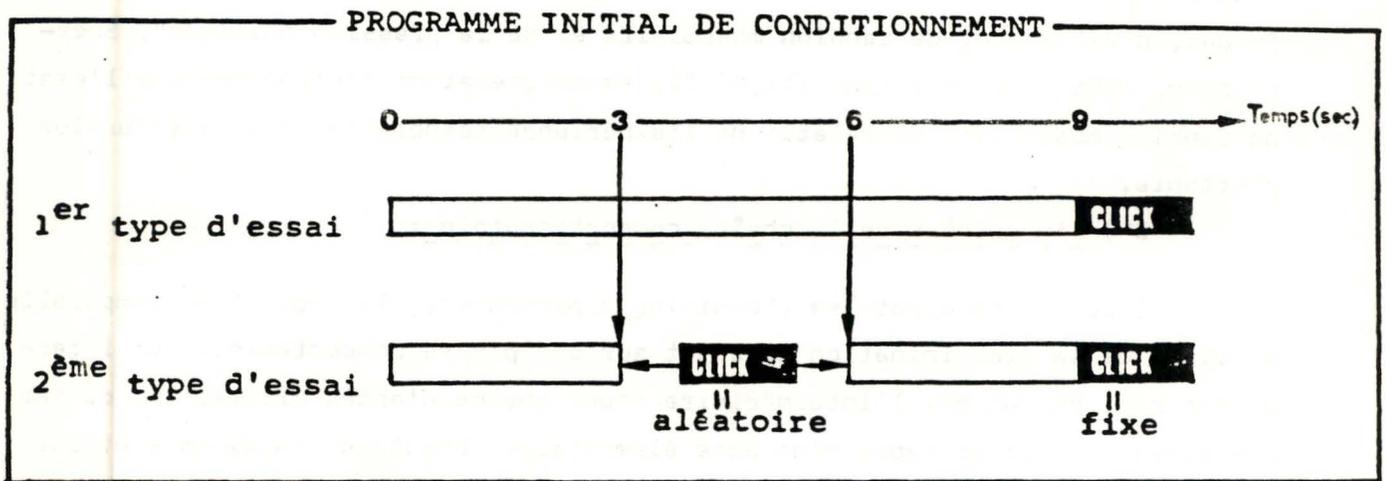


Fig. 5

3.1. DESCRIPTION DU MODELE DE CONDITIONNEMENT

Notre modèle conjugue la régulation temporelle et la restriction motrice.

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 l'est à 2 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 la 3ème et la 6ème seconde (cfr. fig.5.). 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 (comportements locomoteurs) et l'inhibition (station sur planche).

2°) L'animal est obligé de fournir une discrimination temporelle des stimuli sonores, 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.

A l'audition du stimulus négatif, la problématique "répondre ou rester sur la planche" est à son maximum. La réponse à ce click correspond à 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 (nous essayons de le mettre en évidence dans la seconde partie de ce travail).

4. LES COMPORTEMENTS LIBRES

Dans ce modèle nous distinguons :

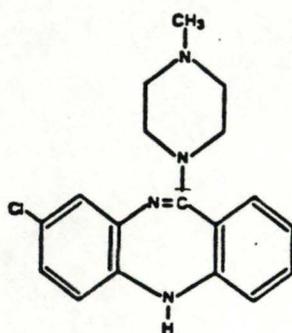
1°) les comportements apparaissant hors de la planche : les conduites adjacentes qui ont un rôle à jouer dans la décharge d'excitation accumulée pendant le délai d'inhibition.

2°) les conduites collatérales (comportements médiateurs de l'inhibition apparaissant sur la planche) se caractérisent par un enchaînement d'actes moteurs diversifiés, soit par une répétition stéréotypée d'un acte venant meubler le délai d'attente. Vu la diversité des séquences comportementales de nos chiens, le rôle des conduites collatérales dans la régulation temporelle ne serait pas de premier ordre, mais elles assument plus une fonction de décharge excitatrice. C'est en tout cas ce qui ressort d'études préalables réalisées par Chleide Eric (memoire 1986) et Bruhwyler Jacques (memoire 1985).

CHAPITRE 2 : LA CLOZAPINE

La clozapine est un neuroleptique atypique : par neuroleptique, nous comprenons les composés ayant des effets antipsychotiques (effets bénéfiques sur des symptômes psychotiques comme l'hallucination, la schizophrénie, l'agitation maniaque,...); elle est qualifiée d'atypique car elle diffère des neuroleptiques classiques par quelques propriétés spécifiques, que nous allons développer du point de vue pharmacologique et comportemental.

La clozapine (synthétisée par 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. 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 (Burki, 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 et de pseudoparkinsonisme (voir annexe 1). 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.

- Au niveau du SNC : (plus particulièrement au niveau du système limbique et du corps strié).

1°) La clozapine provoque un blocage des récepteurs dopaminergiques et augmente le turn-over de la dopamine tout comme les neuroleptiques classiques mais la clozapine a une action plus marquée au niveau du système limbique qu'au niveau du corps strié (Anden, 1973 ; Bartholini, 1976 ; Gerlach, 1974).

2°) La clozapine a des effets anti-noradrénergiques plus prononcés que les neuroleptiques classiques (Gerlach, 1974 ; Souto, 1979). L'action 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).

3°) Des propriétés anticholinergiques lui sont reconnues (Ekblom, 1974 ; Gerlach, 1974 ; Haubrich, 1975 ; Souto, 1979) dans le corps strié et le cortex. Cette dernière propriété combinée à la première expliquerait l'absence de syndromes extrapyramidaux. Selon la conception dopaminergique de la schizophrénie cette maladie se traduirait par un excès de ce médiateur (Giurgea, 1985). Par le blocage des récepteurs de la dopamine, les neuroleptiques classiques s'opposent à l'excès de cette catécholamine (cfr. fig.6) ce qui atténue ou supprime

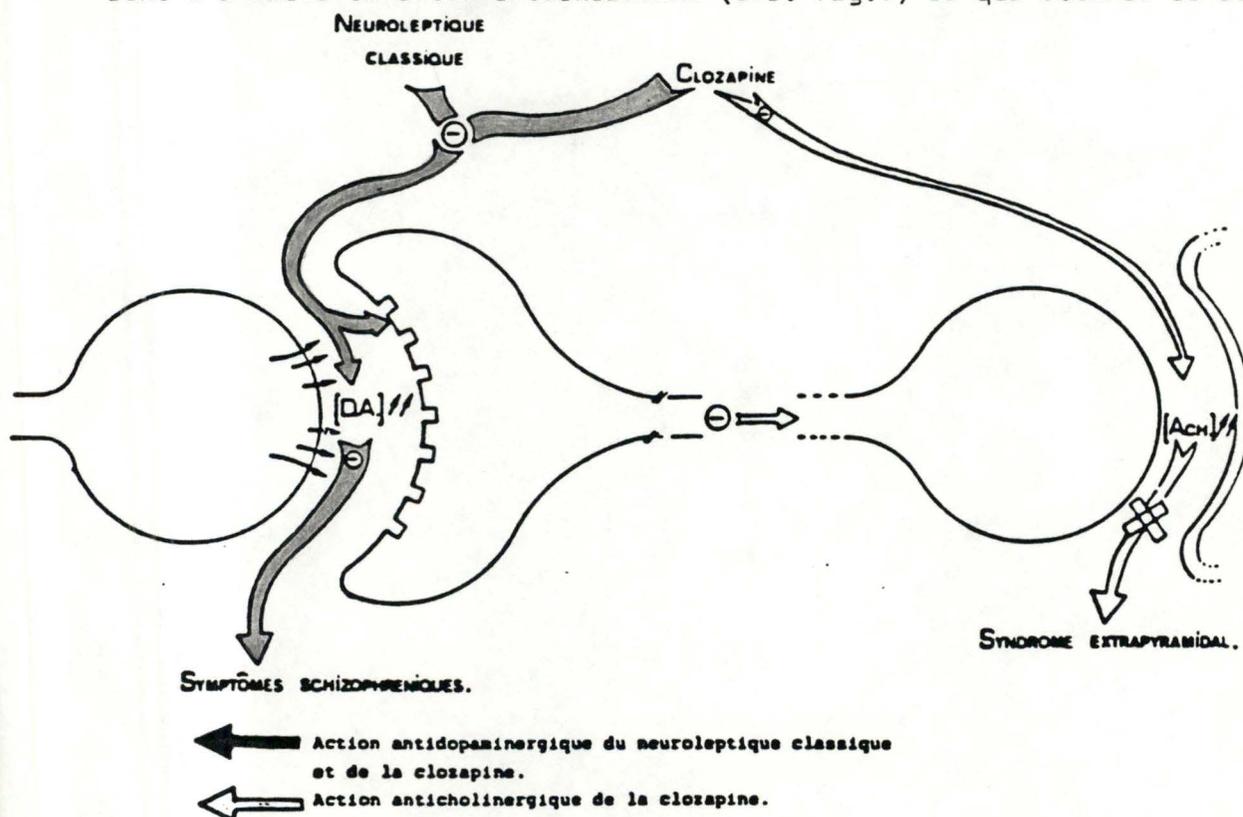


Fig. 6 : Représentation schématique partielle des actions possibles du neuroleptique classique et de la clozapine sur le système dopaminergique et le système cholinergique au niveau du SNC.

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 la sécrétion d'acétylcholine, conduisant entre autre à la catalepsie (animaux) et aux symptômes extrapyramidaux (Haubrich, 1975).

L'avantage de la clozapine résiderait dans sa double action : antidopaminergique et anticholinergique. En effet, la clozapine bloque les récepteurs de la dopamine et combat de la sorte les symptômes schizophréniques (propriétés antidopaminergiques semblables 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 l'absence de symptômes extrapyramidaux lors du traitement à la clozapine (propriétés anticholinergiques)(Haubrich, 1975).

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

- adrénolytique (Ekblom et Haggstrom, 1974).
- nor-adrénolytique (Ekblom et Haggstrom, 1974 ; Gerlach, Koppelbus, 1974).
- sympathicolytique (Gerlach, 1974 ; Ekblom et Haggstrom, 1974).
- parasympathicolytique (Ekblom et Haggstrom, 1974 ; Gerlach et Koppelbus, 1974 ; Tomas De Paulis, 1981).

- Sur le plan de la toxicité et 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, 1971).

La clozapine n'induirait pas de tolérance (Bürki, 1974) ; mais certains auteurs affirment qu'elle existe (Waters et Seeman, 1977 ; Van Stralendorff, 1976, cités dans Biazzi, 1980).

2. EFFETS COMPORTEMENTAUX

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

1°) des effets qu'elle partage avec les neuroleptiques :

- elle diminue l'activité spontanée chez le rat (Bürki, 1974 ; Press, 1979) et le singe (Kovacic, 1986).
- elle provoque la 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).
- elle augmente la durée des réponses et diminue le taux de réponse chez le rat en FR 20 (Ford et Fowler 1979).

2°) des effets qu'elle ne partage pas avec les neuroleptiques classiques :

- elle augmente le taux de réponse aux doses modérées, et elle le diminue aux fortes doses (Canon, 1977 et 1979, étude chez le rat et le singe en DRL).
- elle diminue l'évitement à très forte dose (Cohen, 1981) mais Bürki(1974) et Ekblom (1974) ne notent pas d'inhibition de la réponse d'évitement pour des doses inférieures à 20 mg/kg, contrairement aux neuroleptiques classiques.
- elle fait réapparaître les réponses qui ont été supprimées par choc électrique ou par envoi facial d'air pressurisé (étude menée chez le singe-écureuil et la souris)(Spealman et K'antz, 1980).
- elle accroît le maintien de réponses dans un modèle à intervalle fixe avec choc électrique (la thioridazine, la chlorpromazine et l'halopéridol provoquent une diminution)(Spealman et al, 1983).

3. EFFETS SECONDAIRES

+En pharmacologie animale :

Chez le rat et le chien (Beagle), on note entre autre les effets suivants :

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

+ Aspects cliniques : traitement des schizophréniques

- sédation (Ekblom, 1974; Chouinard, 1976; Van Praag, 1976; Souto, 1979).
- au niveau du système cardiovasculaire, la clozapine provoque :
 - . une augmentation de la fréquence cardiaque (Gerlach, 1974 ; Ekblom, 1974).
 - . une collapse orthostatique (Gerlach, 1974; Ekblom, 1974 ; Chouinard, 1976).
 - . une tachycardie du sinus (Gerlach, 1974; Chouinard, 1976).
- au niveau du système autonome, les effets les plus importants de la clozapine semblent être l'hypersalivation et la constipation (Gerlach, 1974 ; Chouinard, 1976).
- l'agranulocytose (disparition des polymorphonucléaires neutrophiles sanguins).

Lors des essais cliniques (1962-1972) 4 cas sur 2900 furent recensés. Pendant la période d'utilisation (1972-1976), la fréquence était de 0,47 ‰ ce qui correspondait à la fourchette (0,1-1,0 ‰) d'agranulocytose induite par la phénothiazine (autre neuroleptique).

Cependant en Finlande, 16 cas furent enregistrés sur 2 mois avec un taux de mortalité de 50%, ce qui entraîna son retrait du marché.

En résumé, la clozapine présente des avantages par rapport aux neuroleptiques classiques (propriétés anticholinergiques). On lui reproche cependant de causer certains effets secondaires dont le plus virulent est sans nul doute l'agranulocytose. Il est toutefois intéressant de procéder à des études complémentaires afin de cerner plus précisément ces propriétés.

CHAPITRE 3 : SPECIFICITE DE L'ETUDE MENEES.

1. UTILISATION DU MODELE POUR TESTER LA CLOZAPINE.

Notre modèle est de type comportemental. Il impose une inhibition locomotrice conjuguée à une discrimination spatiale et temporelle. Cette complexité oblige l'animal à contrôler en permanence son comportement. C'est donc le comportement du sujet en expérience ainsi que sa performance qui constituent les paramètres de mesure 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 :

- activité motrice de l'animal :
taux de réponse (nombre de réponses par minute), comportements adjacents.
- troubles du système végétatif :
mictions et défécations plus ou moins nombreuses et plus ou moins contrôlées, salivation, ptôsis palpébral.
- apparition éventuelle de comportements aberrants : tourner en rond, gratter le sol...

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 dus à la clozapine : perte d'équilibre, incoordination des pattes avants-arrières,... Ces informations sont intéressantes dans l'optique d'une étude des effets comportementaux de la clozapine, mais leur obtention n'exige pas l'utilisation d'un modèle aussi complexe.

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.
- vigilance et attention soutenue : orientation de la tête aux stimuli sonores, conduites collatérales.
- inhibition comportementale.
- régulation temporelle.

Ces deux processus sont mesurables qualitativement par :

- le temps total de la séance expérimentale.
- le temps libre (temps passé aux conduites adjacentes en dehors de la tâche opérante).
- le taux de réponse (nombre de réponses par minute).
- le nombre d'erreurs.
- le type d'erreurs.
- l'analyse des comportements ayant lieu sur la planche pendant l'inhibition.

Ainsi un nombre élevé de dépassement du délai de 9 secondes peut être dû à l'action de la clozapine à différents niveaux :

- une inhibition généralisée.
- une déconnection vis-à-vis des stimuli environnementaux.
- une perturbation de la régulation temporelle.
- un ralentissement des processus d'intégration sensori-motrice.

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 secondes, 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. Les départs à 15 secondes et plus seraient quant à eux révélateurs d'une inhibition généralisée.

La littérature souligne l'absence de tolérance, comme autre caractéristique de la clozapine, or l'étude en chronique effectuée sur les chiens dans le cadre du mémoire d'Eric Chleide tend à contredire cette caractéristique (VOIR RESULTATS). Après la dégradation de la performance des premiers jours, le retour au niveau de base peut provenir de plusieurs phénomènes :

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

L'analyse comportementale doit permettre d'apporter les éléments de réponse (stratégie comportementale propre à l'état drogué, persistance d'éventuels effets secondaires).

L'histoire expérimentale antérieure est un autre élément de notre modèle. Beaucoup d'auteurs (Abel, 1974; Iversen et al, 1977; Simpson, 1978; Branch, 1974) reconnaissent implicitement que la familiarité du sujet avec la situation du test peut affecter significativement les actions du médicament. Ceci est d'autant plus vrai pour les mammifères évolués. Par l'étude de la performance et de l'observation comportementale des chiens en expérience, le modèle nous permet de détecter une éventuelle influence de cette histoire expérimentale antérieure (description dans Matériel et méthodes, 2ème Partie, chapitre 1).

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 (Bon, 1969; Abel, 1974; Conney, 1974; Iversen, 1977; Branch, 1984; Guirgea, 1985).

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

2. INTERET CLINIQUE DU MODELE

Pour l'approche pré-clinique, la pharmacologie expérimentale dispose de plusieurs étapes de screening : une batterie de tests permet d'analyser une série de paramètres de sorte que les résultats puissent révéler l'activité

d'un produit. Ces tests permettent de détecter des substances intéressantes et de rejeter les substances toxiques.

Face aux procédures de screening, notre modèle a une double valeur : une valeur de prévision et une valeur de complémentarité :

+ la valeur de prévision du modèle pour l'étude clinique est en relation avec le choix des sujets d'expérience : 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 du médicament utilisable en clinique.

La plupart des auteurs s'accordent pour affirmer l'absence d'effet de la clozapine sur le système extrapyramidal. Vu le développement de la composante motrice dans notre modèle, la mise en évidence de tels effets est favorisée. Les effets secondaires doivent aussi pouvoir être détectés (hypersalivation, sédation,...) pour que notre modèle puisse avoir une certaine valeur comme test pré-clinique. La liberté du chien en expérience avantage la libre expression de ces différents effets et l'analyse comportementale permet d'en évaluer les effets.

Un facteur important pour un patient soumis à une médication est son histoire antérieure. 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.

La variabilité, paramètre aussi important chez l'homme, peut être mis en évidence par ce modèle. Elle existe au niveau comportemental et métabolique, tant sur le plan individuel qu'intraindividuel (Abel, 1974; Conney, 1974). L'étude détaillée des performances individuelles et l'utilisation du sujet comme son propre contrôle donnent toute son importance à la variabilité inter- 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 a une valeur de prévision par les renseignements pré-cliniques

qu'il apporte. A cette valeur s'ajoute celle de complément au screening pré-clinique.

+ la valeur de complément de notre modèle provient essentiellement de 3 caractéristiques :

1) Sa complexité :

Après la prise d'un psychotrope, le patient doit pouvoir maintenir son action, sa réflexion, ses déplacements. Le SNC doit au moins conserver ses fonctions habituelles, simples ou complexes.

Il est donc important de pouvoir juger de l'influence de psychotropes sur de hautes fonctions du SNC (dans notre modèle : discrimination spatiale et temporelle, inhibition locomotrice, attention sélective aux stimuli, locomotion, saut,...)

2) Les sujets :

Scott et Fuller (1965) soulignent que l'espèce Canis familiaris est celle qui, avec l'homme, présente la plus grande variabilité individuelle. 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) La multiplicité des paramètres pris par séance.

La réaction d'un homme soumis à une thérapie médicamenteuse dépend de l'interaction d'un ensemble de paramètres (état présent, de son passé,...). Il est dès lors important d'étudier les effets d'un psychotrope dans une situation qui intègre l'ensemble de ces facteurs. Pour cela, il faut inventorier le plus complètement possible les comportements complexes de l'animal, susceptibles d'être modifiés sous l'action d'agents pharmacologiques.

En conclusion, le modèle fournit des possibilités de prévision dans un screening pré-clinique. La complexité du programme et l'utilisation de mammifères évolués justifient la complémentarité de notre modèle.

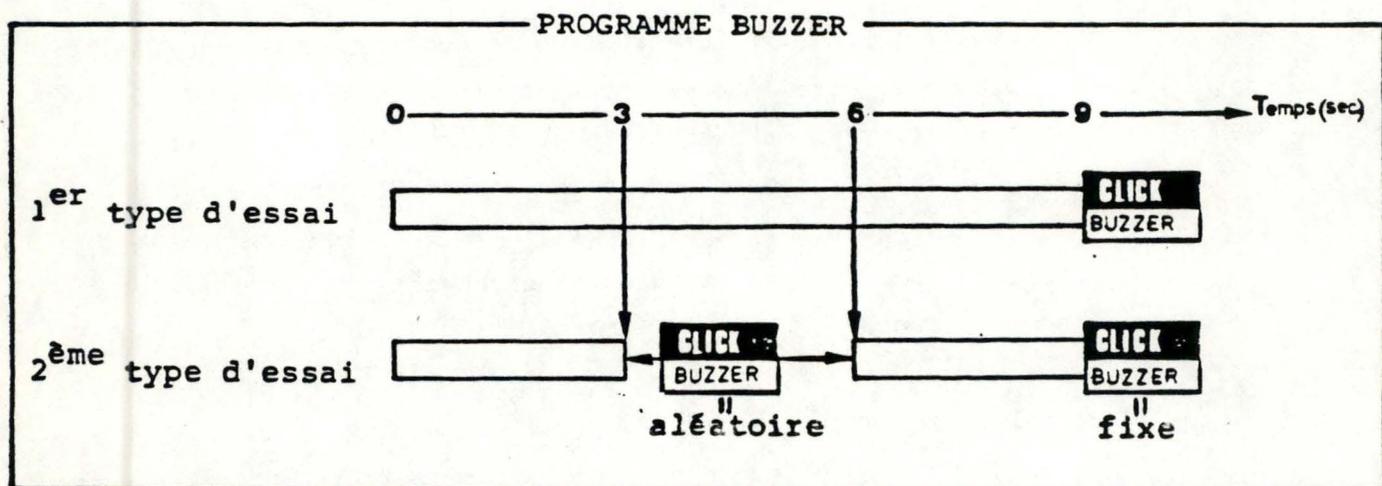


Fig. 7

3. ETUDE DE STRESS.

3.1. Etude antérieure : stress sonore ou "buzzer".

Dans cette étude réalisée dans le cadre du mémoire d'Eric Chleide, le programme de conditionnement fut modifié. Aux stimuli négatifs (aléatoires entre 3 et 6 secondes) et positif (à 9 secondes) est additionné un son aigu, à fonction stressante (buzzer). Dans ce nouveau programme (programme buzzer), le buzzer accompagne le click (aléatoire et fixe) : il commence et finit avec lui (cfr. fig.7).

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 différentes, 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. En plus de l'influence du nouveau stimulus sur la chaîne comportementale établie chez les animaux surconditionnés, il est intéressant d'étudier les propriétés de la clozapine dans une situation stressante. En effet, plusieurs auteurs lui attribuent un pouvoir anxiolytique (Canon, 1977; Van Praag, 1976). Une étude de la performance et une analyse comportementale permettent une évaluation globale des différents paramètres.

Les résultats obtenus pour le programme "buzzer" montrent que la clozapine engendre une perturbation supplémentaire venant interférer avec un processus d'habituation au stress (buzzer). Une présentation plus détaillée est proposée dans le § Résultats et commentaire.

Il est connu que l'importance du stress dépend de la nature du facteur stressant (Brimer, Wickson, 1971, cité dans Boakes & Halliday, 1972). Les sujets seront-ils sensibles de la même manière à un stimulus faisant appel à une modalité sensorielle différente ? Cette question nous a amené à reprendre l'étude préalablement réalisée, cette fois en modifiant le facteur stressant.

3.2. Etude du stress induit par stimulation électrique.

Les modalités de délivrance de la stimulation sont identiques au schéma utilisé dans l'étude précédente. La stimulation est délivrée au niveau plantaire (sur la planche) et accompagne le click (aléatoire et fixe). Les buts poursuivis sont de plusieurs ordres :

- la mise en évidence de variations individuelles et intraindividuelles face à un stress d'une autre nature : le chien adoptera-t-il la même

réaction face à ce nouveau stress ou montrera-t-il une stratégie comportementale particulière, sachant que la stimulation électrique est une atteinte au premier élément de la chaîne d'apprentissage (la planche, élément particulièrement renforçant pour l'animal) ?

- la mise en évidence de corrélations éventuelles entre les 2 types de stress (dégradation de la performance, phénomène d'habituation,...)
- mesure de l'effet de la clozapine sur une autre étude de résistance au stress (pouvoir anxiolytique, tolérance,...) et établissement de corrélations positive ou négative avec l'étude précédente.

La comparaison des résultats obtenus pour l'étude du stress par stimulation électrique avec ceux obtenus préalablement pour le programme buzzer est développé dans la deuxième partie (résultats et commentaires).

B. CORRELATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
DE L'INHIBITION ET DE LA REGULATION TEMPORELLE.

CHAPITRE 1 : LE COEUR ET L'ELECTROCARDIOGRAMME.

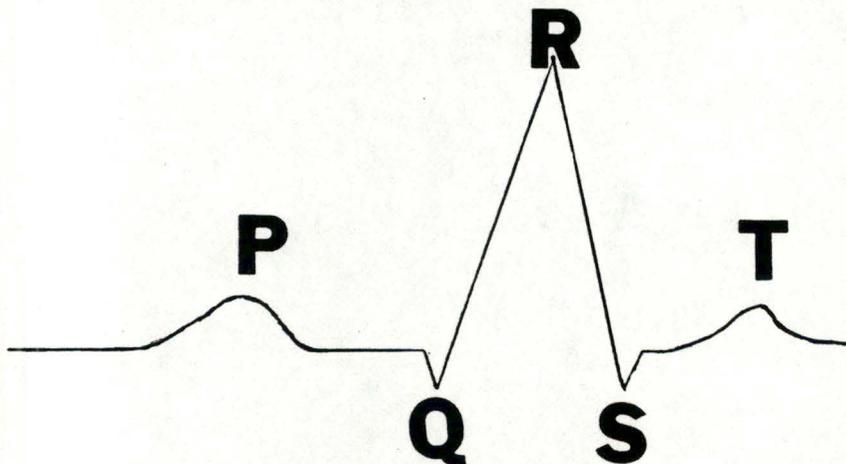
1. LA REVOLUTION CARDIAQUE ET LE CONTROLE DE L'ACTIVITE CARDIAQUE.

1.1. La révolution cardiaque et sa visualisation sur l'électrocardiogramme.

Le cycle(ou la révolution cardiaque) se compose d'une phase de contraction ou systole et d'une phase de relachement ou diastole ; il se divise en 3 parties :

- 1°) Systole des oreillettes et diastole des ventricules.
- 2°) Systole des ventricules et diastole des oreillettes.
- 3°) Diastole générale.

Si l'on place deux électrodes au contact du coeur ou à une distance plus ou moins grande de celui-ci, au contact de tissus conducteurs servant d'intermédiaires électriquement passifs entre les électrodes et le coeur, on obtient un enregistrement électrique des différences de potentiel entre les 2 électrodes (l'enregistrement est constitué par un certain nombre de déflexions) ; ce tracé complexe constitue l'électrocardiogramme (noté ECG)(cfr ci-dessous).



Dans la majorité des cas, l'ECG est composé de 5 ondes d'amplitude inégale : P-Q-R-S-T . L'onde P correspond à la systole auriculaire, le complexe QRS à la systole ventriculaire et l'onde T à la diastole générale.

1.2. Contrôle de l'activité cardiaque.

Les changements de l'activité cardiaque apparaissent comme un élément important dans l'adaptation générale de l'organisme aux conditions de son environnement. Pour être efficace lors de situations demandant une adaptation rapide, l'activité du coeur doit être intégrée dans le fonctionnement général de l'organisme.

Nous présentons ici succinctement les bases du contrôle cardiaque.

A. Contrôle nerveux de la contraction cardiaque.

Le coeur est innervé par 2 types de fibres : les fibres parasympathiques (faisant partie du système cardio-inhibiteur) et les fibres sympathiques (faisant partie du système cardio-stimulateur).

En plus d'une diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), la stimulation du système parasympathique a aussi un effet sur la contractibilité du myocarde auriculaire (action inotrope négative), et l'activité des cellules (action tonotrope négative). Les fibres accélératrices ont une action opposée à celle des fibres modératrices, non seulement sur la fréquence cardiaque mais aussi sur la contractibilité et l'excitabilité des cellules.

Les systèmes agissent sur le coeur en libérant un intermédiaire chimique; l'acétylcholine pour le système parasympathique (cardiomodérateur) et la noradrénaline pour le système sympathique (cardiostimulateur).

La localisation au niveau du SNC selon le modèle classique de la régulation cardiaque implique des centres réciproquement innervés, excitateur et inhibiteur. Ce modèle fut critiqué car la localisation serait plus fine et la notion de circuit ou d'interconnection supplanterait celle de centre (Randal, 1984; Martin and Venables, 1980).

B. Contrôle humoral de l'activité cardiaque.

Le tissu nodal (tissu musculaire de type particulier, situé en différents endroits du coeur, appelés noeuds, et lié à l'autonomie cardiaque) est sensible aux modifications chimiques et physiques du sang (concentrations en O_2 et CO_2 , température, pH,...) mais le contrôle le plus important est exercé par l'intermédiaire des hormones de la médullaire surrénale et de l'adrénaline du tissu chromaffine apparaissant sous forme d'îlots dans la paroi du coeur. L'action des catécholamines médullo-surrénales sur le coeur est très voisine de celles du sympathique.

C. Contrôle de la fréquence cardiaque.

La fréquence cardiaque est un des paramètres utilisés dans l'étude des corrélations psychophysologiques de l'inhibition locomotrice et de la régulation temporelle. Il est donc important de connaître les paramètres influençant la fréquence cardiaque et de comprendre comment elle peut varier.

Dans des conditions physiologiques normales, la fréquence cardiaque du Beagle (Canis familiaris) est de 115 battements par minute (Andersen, 1970). Une modification de la fréquence peut être obtenue entre autre par une action directe ou réflexe sur les centres (circuits) cardio-inhibiteur et cardio-accelérateur. Ces centres (circuits) sont eux aussi sensibles aux modifications thermiques ou chimiques du sang qui les perfuse, mais, dans des conditions physiologiques normales, l'activité des centres (circuits) dépend surtout des interactions centrales et des actions réflexes spécialisées. La plupart des activités végétatives, la douleur, l'état de veille ou de sommeil, l'"émotion", l'attente d'un exercice musculaire peuvent modifier la fréquence cardiaque.

Notre but est d'étudier l'influence éventuelle de l'inhibition locomotrice sur la fréquence cardiaque; c'est pourquoi nous focalisons nos mesures sur les 9 secondes de restriction locomotrice sur la planche.

2. MESURE DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE CARDIAQUE.

La base de l'étude de l'activité électrique cardiaque est constitué par l'électrocardiogramme. L'activité électrique cardiaque est enregistrée au moyen d'électrodes placées en différents points de la surface du corps. L'application de deux électrodes en 2 points déterminés de la surface du corps entre lesquels sont enregistrées les différences de potentiel forme une dérivation. Nous reprenons ici les différentes dérivations existantes.

2.1. Les dérivations existantes.

L'étude de l'activité électrique du coeur peut se faire dans les trois plans de l'espace :

- 1° Plan frontal :
 - . dérivations standards ou bipolaires des membres.
 - . dérivations unipolaires des membres.
- 2° Plan horizontal :
 - . dérivations unipolaires précordiales.
- 3° Plan saggital :
 - . dérivations unipolaires oesophagiennes.

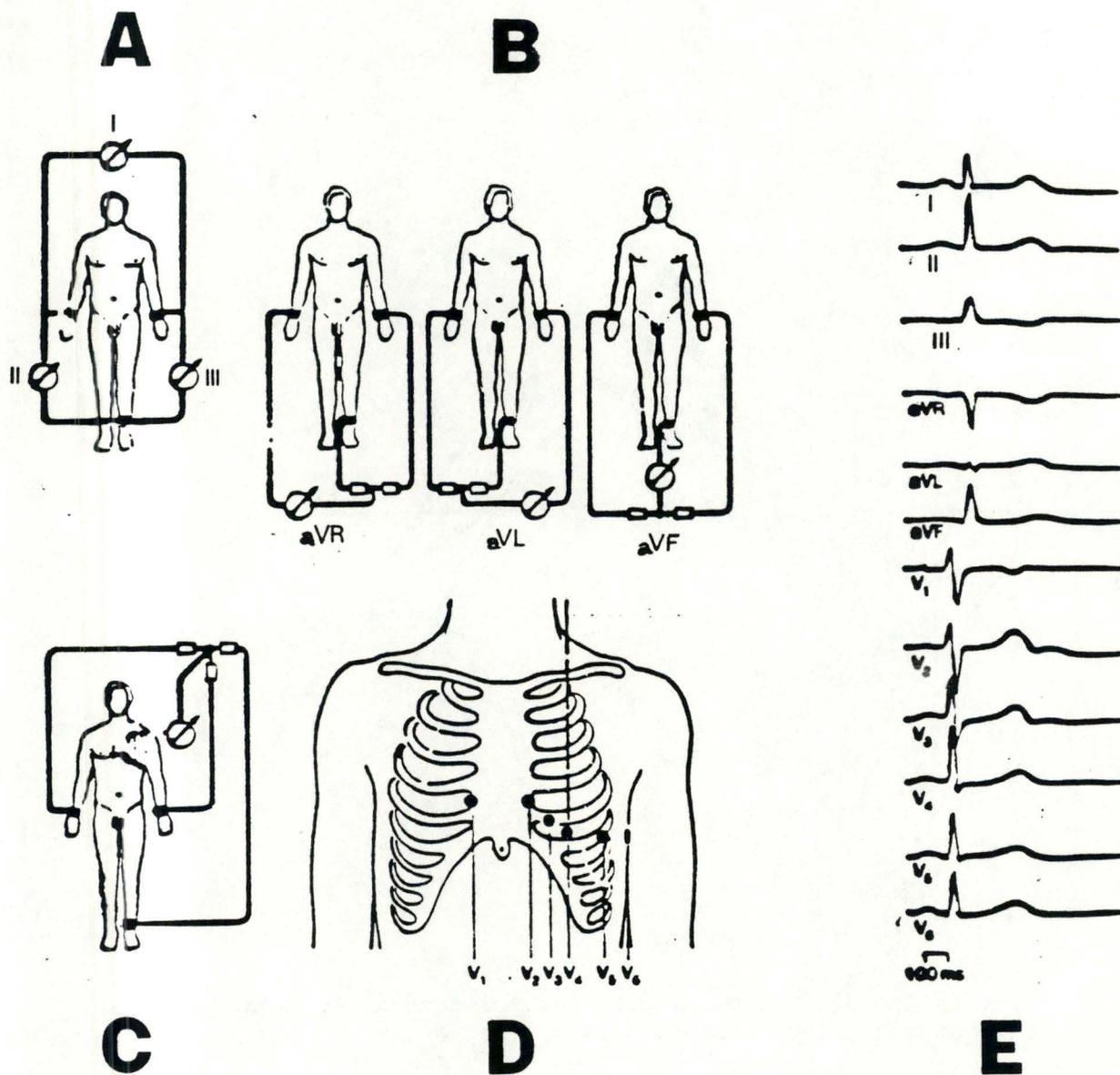


FIG.8. Dérivations et tracés d'électrocardiogrammes chez l'homme.

- A : dérivations bipolaires des membres (Einthoven).
- B : dérivations unipolaires des membres (Goldberger).
- C : terminal central de Wilson.
- D : dérivations unipolaires précordiales.
- E : tracés d'électrocardiogrammes correspondant aux différentes dérivations.

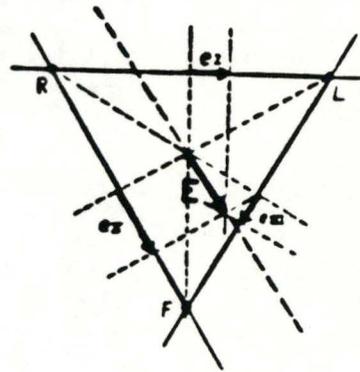
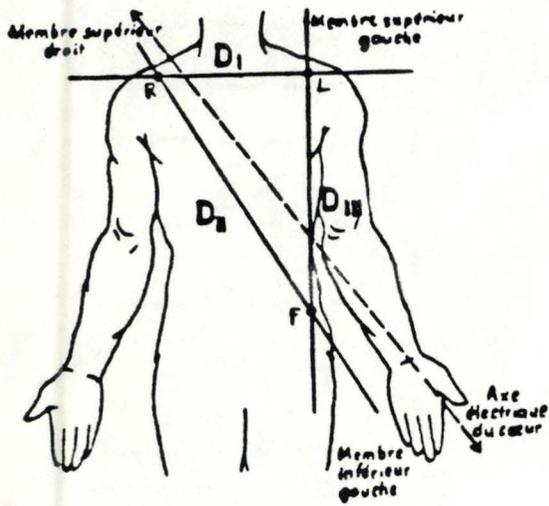


Fig. 9 .- Schémas des dérivations bipolaires standard et du triangle des dérivations (d'après Einthoven).

Nous ne présentons que les 3 premières dérivations, auxquelles peut se rapporter notre dérivation.

+ Dérivations standards ou bipolaires des membres : (cfr. fig.8)

Les dérivations d'Einthoven (standards) sont au nombre de trois :

- . D_I : l'électrode exploratrice(+) sur le bras gauche et l'électrode indifférente(-) sur le bras droit.
- . D_{II} : jambe gauche(+) et bras droit(-).
- . D_{III} : jambe gauche et bras gauche (+).

Pour Einthoven, le triangle formé par les trois dérivations peut être assimilé à un triangle équilatéral (cfr. fig.9) ce qui permet de déterminer graphiquement le vecteur cardiaque instantané en reportant sur chaque coté du triangle des vecteurs proportionnels à l'amplitude des déflexions enregistrées à cet instant dans les 3 dérivations.

Le coeur placé au centre du triangle joue le rôle de générateur central. On suppose qu'il est entouré complètement par un milieu homogène et infini du point de vue de ses propriétés électriques.

Toutefois, les déflexions enregistrées sont les sommes algébriques des 2 déflexions de chaque point des dérivations, et, comme ces déflexions sont du même ordre de grandeur, les déflexions des dérivations sont de faible amplitude.

+ Dérivations unipolaires des membres: (cfr. fig.8)

Une électrode exploratrice, connectée au galvanomètre, mesure la différence de potentiel par rapport à une électrode indifférente connectée au central terminal de Wilson*. Les dérivations obtenues par ces dérivations sont d'amplitude faible, c'est pourquoi Golberger obtient les dérivations unipolaires augmentées en les multipliant par 1,73 :

- . aV_R : potentiel augmenté du bras droit.
- . aV_L : potentiel augmenté du bras gauche.
- . aV_F : potentiel augmenté de la jambe gauche.

(*) Le central terminal de Wilson ou borne centrale de Wilson constitue le siège de l'électrode indifférente dans la prise de dérivations unipolaires. Il est formé par la liaison des 3 sommets du triangle d'Einthoven en un seul point (cfr. fig.8).

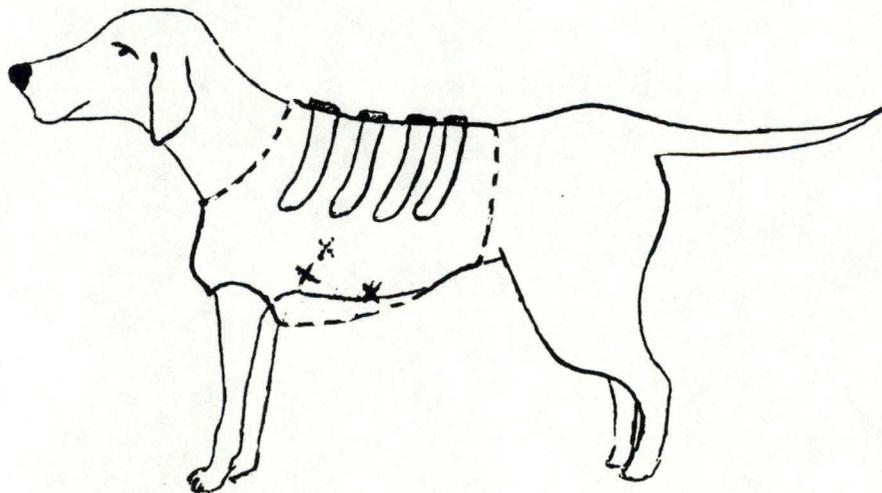
+ Dérivations unipolaires précordiales : (Plan frontal)(fig.8)

Chaque dérivation est constituée d'une électrode exploratrice, disposée dans le plan horizontal, appliquée sur la paroi thoracique dans la zone précordiale (en un endroit déterminé pour chaque dérivation) et d'une électrode reliée à la borne centrale de Wilson.

Vu la proximité du coeur, les déflexions obtenues sont d'amplitude plus grande que pour les dérivations précédentes, et la forme des différentes ondes varie progressivement d'une dérivation à l'autre.

2.2. Notre dérivation.

Il s'agit d'une dérivation expérimentale obtenue par implantation sous-cutanée de 3 électrodes (2 électrodes enregistreuses et une servant de "terre"). Une électrode est implantée sous la peau de chaque sein de l'animal et la 3ème électrode est implantée au niveau du sternum (appendice xiphoïde), endroit choisi pour sa pauvreté en muscle. Par les points d'implantation des électrodes, cette dérivation ne correspond à aucune de celles décrites ci-dessus (voir schéma). Elle se rapproche de la dérivation bipolaire des membres D_1 ; en effet, l'axe formé par nos deux électrodes enregistreuses (niveau des membres antérieurs) est analogue à celui formé par la dérivation D_1 . Cependant, l'endroit d'enregistrement (emplacement des électrodes) de notre dérivation la rapproche des dérivations précordiales. Les tracés obtenus permettent, après consultation d'un cardiologue de déterminer la fréquence cardiaque à partir de l'intervalle R-R.



CHAPITRE 2 : LES ETUDES DE CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES.

1. LA PSYCHOPHYSIOLOGIE ET L'ELECTROPHYSIOLOGIE.

A travers l'étude psychophysiological, l'expérimentateur recherche les liens éventuels entre un ou plusieurs paramètres physiologiques (nous nous intéressons à la fréquence cardiaque) et des paramètres comportementaux mesurés et observés chez des individus (sujets) d'une espèce dans des situations contrôlées. Les études psychophysiological essayent de comprendre les mécanismes complexes qui interviennent dans le comportement étudié. Plusieurs méthodes sont utilisées : lésion ou stimulation électrique de centre (au niveau du SNC) et enregistrements électrophysiological (électro-encéphalogramme, -cardiogramme -myogramme).

+ Etudes menées au niveau du SNC.

1°) Dans le domaine de la régulation temporelle, les études sont effectuées avec pour base l'EEG (électroencéphalogramme); on retiendra principalement deux indices :

- le rythme alpha : rythme apparaissant sur l'EEG, il est composé d'ondes lentes de fréquence de 8 à 12 Hz, et est le signe classique du repos vigile (sujet éveillé mais les yeux fermés).

Beaucoup d'auteurs se sont intéressés au lien possible entre la variation des rythmes ou du pattern global de l'EEG et la régulation temporelle. Voici les conclusions de 3 auteurs qui ont fait la synthèse des études menées à ce sujet : F. Macar (1980) écrit : " Le rythme alpha a plus de chance que le pattern EEG global de présenter une relation stable avec la durée subjective." ; Richelle et Lejeune (1980) concluent de la façon suivante : " Nous n'avons d'autre alternative que de conclure que l'activité rythmique de l'EEG ne semble pas refléter les processus nerveux concernés par l'apprentissage, ou plus précisément pour notre étude, dans la régulation temporelle."

- la C.N.V. = "contingent negative variation": ou encore variation contingente négative, il s'agit d'une déviation systématique de la ligne de base de l'EEG, de polarité négative, qui apparaît dans les situations d'attente, à condition que le sujet ait une idée du moment où va se produire l'événement attendu. Les caractéristiques de cet indice électrophysiological varient en fonction des paramètres temporels. La CNV fut souvent prise comme index dans quelques processus psychophysiological et en particulier, l'attention et l'activation (Tecce, 1972, cité dans Richelle et Lejeune, 1980). Macar développe l'hypothèse que la CNV pourrait être un

index des processus de régulation temporelle pour des périodes de quelques secondes (Macar, 1977). Mais l'interprétation de cet indice électrophysiologique n'est pas un problème facile à résoudre. Il semble que le paramètre décisif pour que naisse la CNV soit l'existence d'un lien temporel entre 2 événements, par exemple entre le signal préparatoire (il prévient le sujet de l'imminence du signal impératif) et le signal impératif (le sujet doit émettre sa réponse) dans la situation de temps de réaction, ou entre le début et la fin de la période à évaluer dans une tâche d'estimation temporelle (Macar, 1980).

Une synthèse des résultats relatifs à l'étude de la CNV suggère que les manipulations expérimentales qui perturbent l'information temporelle fournie au sujet tendent à retarder son développement ou affecter son amplitude et ses caractéristiques morphologiques, tandis que celles qui accroissent la quantité d'information temporelle disponible ou attirent l'attention du sujet sur les paramètres temporels de la situation ont un effet inverse (Macar, 1977, cité dans Macar, 1980). " La CNV est la traduction globale, au niveau électro-encéphalographique, d'activités nerveuses multiples, dont l'origine, vraisemblablement diversifiée, n'est pas encore totalement élucidée à l'heure actuelle" (Macar, 1980).

2°) Les études de corrélats neurophysiologiques de l'inhibition :

Lors du développement d'une inhibition conditionnée, Livanov et Shulgina (1983) enregistrent une baisse de la similarité et de la synchronisation des oscillations lentes entre le néocortex et l'hippocampe, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude des oscillations lentes en réponse aux stimuli inhibiteurs.

L'inhibition serait en définitive produite par l'activation du système de structures interconnectées, ce qui entrainerait une diminution de l'activité de la formation réticulaire (Siegel et Wang, 1974, cité dans Livanov et al., 1983). L'importance de l'état d'activation de la formation réticulaire au cours du développement de l'inhibition conditionnée est universellement reconnue en tant que corrélats neurologiques de tout apprentissage. A noter que le lobe frontal constitue un autre corrélat neurophysiologique de l'inhibition, puisque lors de son ablation, on observe un accroissement de l'activité motrice et une détérioration de toute performance requérant des réponses retardées.

2. LES ETUDES DE CORRELATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES.

Depuis que le coeur est vu comme intimement lié à la régulation des demandes métaboliques, l'utilisation de la fréquence cardiaque comme index objectif d'événement physiologique semble appropriée. Mais plusieurs problèmes se présentent pour l'interprétation :

1°) La multiplicité des réponses est fonction des différences individuelles entre les sujets (Malmo et Shagar, 1949, cité dans Martin & Venables, 1980) mais aussi de la nature du stimulus (Sternbach, 1960, in Martin, 1980).

2°) La fréquence cardiaque a tendance à décélérer en réponse à un stimulus simple (Darrow, 1929; Davis, Buchwald et Frankman, 1955, cités dans Martin and Venables, 1980) et elle a tendance à accélérer en réponse à un stimulus intense ou menaçant.

Pourtant à la lumière des différentes données ressortant des études menées sur différentes espèces (l'homme, le rat et le chien principalement) dans des situations comportementales diverses (l'évitement, les tâches d'estimation temporelle, les tâches de temps de réaction et le conflit comportemental), plusieurs hypothèses furent émises et plusieurs modèles furent proposés.

2.1. Les modèles de corrélats électrocardiographiques.

2.1.1. Le modèle du conditionnement (Brady, Kelly et Plumlee, 1969).

Dans ce modèle, la fréquence cardiaque est considérée comme index biologique de la réponse émotionnelle à un conditionnement. Il a pour base la théorie de la substitution du conditionnement classique : dans ce dernier, la présentation d'un stimulus inconditionnel (présentation de nourriture à un chien, par exemple) entraîne une réponse inconditionnelle (salivation). Si un signal neutre (stimulus sonore, visuel) précède le stimulus inconditionnel, on verra bientôt apparaître, en réponse au signal, la réponse (devenue conditionnelle). Le stimulus neutre a acquis une signification pour l'animal, il est devenu stimulus conditionnel. Pour Brady et ses collaborateurs, les réponses conditionnées de la fréquence cardiaque, précédant le stimulus conditionnel, qui produit une accélération, sont de nature accélérationnelles. Cette hypothèse se rapproche de Duffy (1962) qui parle de "mobilisation d'énergie" : la réponse cardiaque est interprétée comme une préparation de l'état physiologique du corps pour faciliter une conduite comportementale accrue.

Ainsi, lors d'un conditionnement aversif (ou d'évitement) dans lequel le sujet doit produire une réponse au signal pour éviter un désagrément (choc électrique, son aigu, ...), la fréquence cardiaque augmente pendant et après la délivrance du stimulus conditionnel et donc elle devrait augmenter avant le moment de la délivrance. Toutefois, Brady lui-même (1972) montre que pour 2 types de tâches (aversive et appétitive; dans cette dernière, le sujet doit produire au stimulus une réponse et reçoit un renforcement constitué par de la nourriture), la réponse de la fréquence cardiaque avant ces 2 tâches est différente, alors que la fréquence cardiaque augmente pour les 2 tâches après le stimulus conditionnel.

De même que la "mobilisation d'énergie" prônée par Duffy ne survécut pas à la nature bidirectionnelle des changements cardiaques, le modèle du conditionnement ne semble pas s'appliquer parfaitement aux résultats provenant des étu-

des de corrélats électrocardiographiques (voir plus loin, §2.2 et §2.3.).

2.1.2. Le modèle afférent (Lacey, 1967).

Les changements de la fréquence cardiaque sont présentés comme des actes instrumentaux en relation avec la modification de l'interaction de l'organisme avec les éléments de l'environnement : " la décélération cardiaque accompagne et peut-être même facilite le recueil de données environnementales alors qu'une accélération cardiaque accompagne ou facilite un rejet de l'environnement"(Lacey et al, 1963, cité dans Elliott, 1972). Lacey se base sur des preuves neurophysiologiques impliquant un feedback afférent de barorécepteurs (récepteurs du système autonome situés dans le système circulatoire et informant des variations de pression) du système artériel dans la régulation du système nerveux central (modification de l'activité corticale).

Pour Lacey, la fréquence cardiaque est un des liens initiaux dans ce système de feedback et a soit un effet facilitateur ou atténuateur sur l'input d'informations environnementales dépendant du changement de la fréquence cardiaque (décélération ou accélération).

L'expérience de base est une tâche de temps de réaction pendant laquelle le sujet (l'espèce choisie est l'homme) doit presser le plus rapidement possible sur un bouton au moment de la délivrance d'un stimulus conditionnel (visuel). Lacey observe une décélération de la fréquence cardiaque avant la délivrance du stimulus, et il l'attribue à l'attention que porte le sujet sur l'environnement pendant l'attente du stimulus. Nous présentons plus loin des nuances de cette interprétation (§2.2.).

2.1.3. Le modèle cardio-somatique (Obrist, Webb, et Sutterer, 1970 ; Black et Toledo, 1972).

Ce troisième modèle présente la fréquence cardiaque comme reflétant des changements dans le niveau des mouvements somatiques ; elle est fonction du fait que l'organisme accroît ou décroît son niveau d'activité générale dans l'anticipation d'un événement (la réponse au stimulus conditionnel). L'intégration des besoins métaboliques de la musculature, résultant de l'accroissement du niveau de l'activité générale, et du niveau de l'activité cardiaque forme le couplage cardio-somatique. Ce modèle est celui qui est le plus souvent avancé, avec le précédent, pour expliquer les résultats obtenus dans les différentes études menées.

Appliqué à notre modèle comportemental, il nous permet de prévoir l'influence des conduites collatérales sur la fréquence cardiaque, du moins celles qui impliquent des mouvements importants du corps.

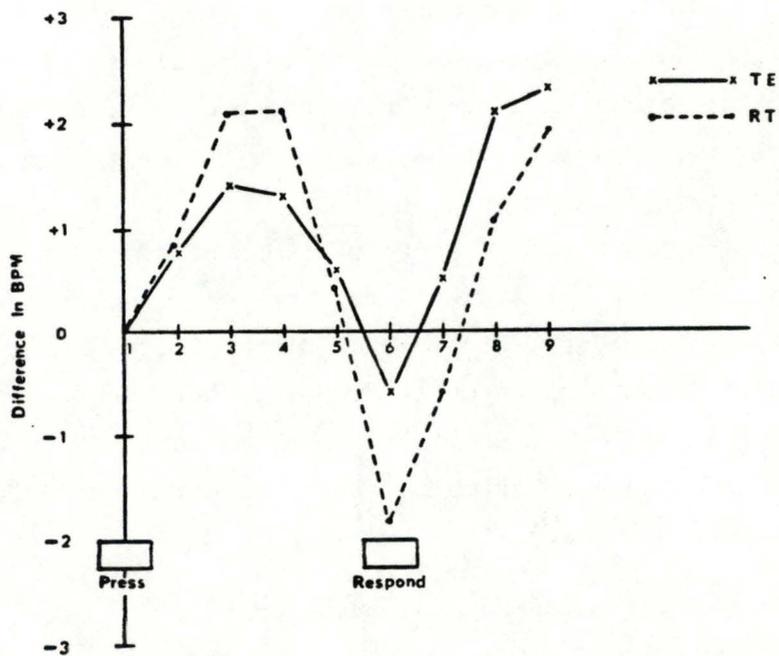


FIG. 1. Mean cardiac response relative to the first beat across all trials

FIG.10 : Evolution de la fréquence cardiaque lors de tâches d'estimation temporelle (T.E.) et de temps de réaction (R.T.). Cette figure représente la différence en battements par minute de la fréquence cardiaque entre le premier battement pris au signal d'avertissement et chaque battement qui le suivent. (Johnson and May, 1969).

Press = signal d'avertissement.

Respond = réponse du sujet.

2.2. Les études de corrélats électrocardiographiques dans des tâches d'estimation temporelle et de temps de réaction.

Ces études, menées essentiellement chez l'homme, gardent un intérêt important par leur caractère fondamental dans l'étude de l'interaction individu-environnement tout particulièrement dans les situations de régulation temporelle.

+ Lors d'une tâche de temps de réaction (T.R.), le sujet reçoit 2 signaux (stimuli). Le premier l'avertit de l'imminence de la délivrance du 2ème (stimulus conditionnel), ceci afin que le sujet réponde le plus vite possible au stimulus conditionnel (par exemple, un signal lumineux prévient le sujet et à un signal sonore il doit pousser sur un bouton dans les plus brefs délais). L'effet observé est le suivant :

1°) une légère accélération cardiaque lors du signal d'avertissement.

2°) une décélération cardiaque avant et pendant la réponse.

3°) une accélération plus importante que la première, (Lacey, 1967; Johnson and May, 1969; Bergeron, 1979; Stamps, 1979; Dutch, 1983).

La première accélération semble être liée au signal d'avertissement (Dutch, 1983). Lacey (1967) attribue la réponse autonome de décélération à la recherche du stimulus extérieur (attention portée à l'environnement). Obrist (1969) l'attribue à une chute de l'activité musculaire et à une amplitude respiratoire moindre.

+ Les études de tâche d'estimation temporelle (E.T.) avec une procédure de base identique à celle utilisée pour les tâches de temps de réaction nuancent quelque peu la position de Lacey (Johnson and May, 1969). Lors d'une estimation temporelle, le sujet, après avoir reçu un signal d'avertissement, doit, dès qu'il estime qu'un délai fixé au préalable est passé, appuyer sur un bouton en guise de réponse. L'évolution de la fréquence cardiaque pour cette tâche suit le même schéma que pour la tâche T.R. : une décélération se produit après le signal d'avertissement et persiste jusqu'à la réponse, moment où apparaît une accélération (cfr. fig. 10). Lors de cette tâche d'E.T., le sujet s'isole de l'environnement (rejet de l'environnement, correspondant à la fermeture des paupières dès le signal d'avertissement), il se concentre pour estimer au mieux le temps. Donc, la décélération lors de la tâche de T.R. n'est attribuable qu'en partie au phénomène d'attention sélective à l'environnement avancé par Lacey.

L'hypothèse de l'activité somato-motrice peut expliquer le phénomène observé (Bergeron, 1979) ; le sujet réduit toute activité non pertinente à la ré-

ponse afin de maximiser celle-ci. L'accélération faisant suite à la réponse est présentée comme résultant d'une activité accrue compensatrice.

Plusieurs paramètres peuvent influencer les variations de la fréquence cardiaque lors d'une tâche de T.R. ou d'E.T. :

- la motivation accentue la décélération cardiaque engendrée lors de tâche d'E.T. et de T.R. (Bergeron, 1979).
- le niveau d'anxiété pendant une tâche de T.R. semble influencer la performance (temps de réaction plus court) et la réponse autonome; les sujets à anxiété basse ont une décélération plus rapide (temps de latence plus court) et cette décélération s'étale sur une plus longue période par rapport aux sujets à anxiété élevée (Stamps, 1979)

En résumé, pour les tâches d'estimation temporelle et de temps de réaction, la fréquence cardiaque varie de la même façon (accélération au signal d'avertissement, suivie d'une décélération jusqu'à la réponse, et ensuite une seconde accélération) avec une amplitude plus importante de la variation pour la tâche de temps de réaction. Des paramètres comme la motivation et l'état d'anxiété semblent pouvoir influencer ce schéma triphasique de réponse autonome. La similarité de ces tâches avec notre modèle expérimental réside essentiellement dans la régulation temporelle du chien pendant 9 secondes sur la planche, temps pendant lequel il diminue son activité somato-motrice (Nous rappelons toutefois que seul le retour sur la planche initialise le délai d'inhibition et qu'aucun signal d'avertissement n'est donné puisqu'il s'agit de régulation temporelle). On pourrait donc s'attendre à une décélération de la fréquence cardiaque pendant cette période.

Cependant, le stimulus aléatoire intervenant entre la 3ème et la 9ème sec. vient ajouter à cette situation d'attente une composante conflictuelle (conflit entre l'inhibition, traduite dans la restriction motrice, et l'excitation, traduite dans le déplacement et le saut sur le distributeur). Le chien doit faire face à ce stimulus négatif et inhiber ses pulsions locomotrices jusqu'au moment où est délivré le stimulus positif à 9 sec. .

Le paragraphe suivant s'attache aux études de corrélats électrocardiographiques lors de tâches d'évitement. Ces programmes d'évitement constituent des stress importants pour l'animal. Bien que nos chiens n'aient pas d'évitement à produire, l'inhibition locomotrice pourrait engendrer un stress et l'activité autonome pourrait en refléter les effets.

2.3. Les études de corrélats électrocardiographiques dans des tâches d'évitement.

Lors d'une tâche d'évitement (tâche aversive), un signal d'avertissement (C.S.) est délivré au sujet qui doit fournir une réponse au second signal

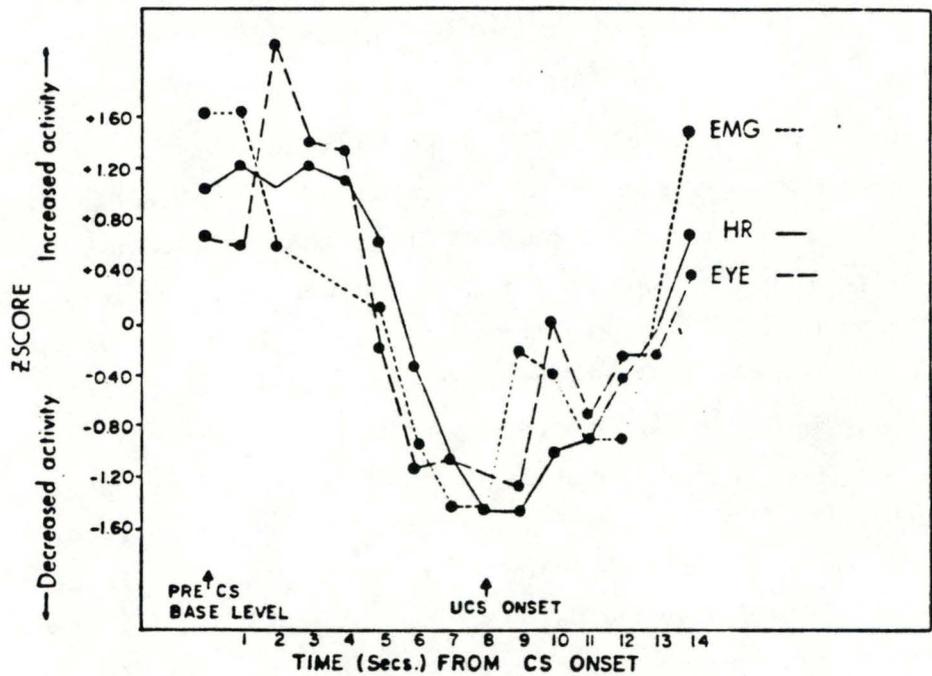


FIG. 2. Sec by sec changes in heart rate, EMG, and eye movements and blinks on test trials during aversive conditioning—7.0 sec ISI, respiration controlled.

FIG. 11 : Evolution seconde par seconde de la fréquence cardiaque (H.R.) pendant un conditionnement aversif (Obrist, et al, 1969). (étude effectuée chez l'homme).

Pre CS base level = niveau de la fréquence cardiaque avant le signal d'avertissement.

UCS onset = stimulus inconditionnel.

ZSCORE = variable normale réduite.

(signal de réponse) pour éviter le stimulus inconditionnel (U.C.S., p.e. : un choc électrique).

Les différences interspécifiques quant aux réponses autonomiques lors de ces tâches ont induit une classification des espèces en fonction de leur réponse cardiaque (Obrist, 1969 et 1976 ; Somsen, 1983). Pendant la période précédant le stimulus inconditionnel (U.C.S.), certaines espèces montrent une accélération cardiaque (chien-rat-singe-pigeon) alors que d'autres accusent une diminution de leur fréquence cardiaque (homme-chat-lapin). Nous approcherons donc cette étude selon le type de réponse cardiaque en nous attachant plus particulièrement à l'espèce canine.

2.3.1. Les espèces montrant une décélération anticipatoire(homme, chat)

Lors d'un conditionnement aversif, le sujet montre une diminution de sa fréquence cardiaque à partir du signal d'avertissement (C.S.) suivie d'une accélération après le signal de réponse (cfr. fig. 11). Cette procédure et l'évolution de la fréquence cardiaque sont très semblables à celles des tâches d'E.T. et de T.R. vues au §2;2 (Obrist, 1976 ; Somsen, 1983). L'activité somato-motrice est corrélée à la décélération et à la deuxième accélération ; le modèle cardio-somatique est une fois de plus avancé comme explication. Toutefois il semble qu'il faille rejeter l'hypothèse d'un processus commun sous-jacent aux différentes tâches (T.R., E.T., évitement)(Somsen, 1983).

2.3.2. Les espèces montrant une accélération anticipatoire(chien-rat)

+ L'accélération anticipatoire de la fréquence cardiaque est liée significativement à l'amplitude et à la fréquence de la respiration et aux mouvements chez le chien (Obrist, Webb et Sutterer, 1967 ; Obrist, 1971), mais la variabilité individuelle est importante. Si on couple conditionnement appétitif et aversif (modèle de conflit comportemental), l'augmentation de la fréquence cardiaque anticipatoire subsiste mais l'amplitude est moindre que lors du conditionnement aversif seul (Obrist et Webb, 1967). Cette situation de conflit existe pour nos chiens au moment où apparaît le stimulus aléatoire : le chien se trouve face à un conflit interne, répondre ou attendre ?

NLRE HYPOTHESE EST QUE LA DELIVRANCE DU CLICK ALEATOIRE TEND A ACCELERER LA FREQUENCE CARDIAQUE.

+ Il est intéressant de s'attarder sur l'influence du réflexe conditionné raccourci sur la fréquence cardiaque. Le réflexe conditionné raccourci est défini comme l'influence du contexte expérimental (l'endroit d'expérience, la salle d'essai,...) sur l'individu, sa physiologie, sa préparation à la situation expérimentale. Pour 2 tâches provoquant une accélération anticipatoire (tâches appétitive et aversive), la fréquence cardiaque a tendance à s'élever pendant une période précédant la situation expérimentale (le chien ne doit fournir aucune réponse) pour une tâche appétitive, alors que la fré-

quence cardiaque s'abaisse pendant cette période pré-expérimentale pour la tâche aversive (Brady, 1972 ; Carty, 1985).

Nous essayons de tenir compte de l'effet du réflexe conditionné raccourci lors de notre étude en effectuant des mesures avant que le chien n'entre en séance expérimentale.

+ Un autre facteur important est l'influence de l'âge sur la réactivité du sujet et sa fréquence cardiaque au repos. Le vieillissement chez les mammifères est associé à une capacité réduite à maintenir une homéostasie interne dans un environnement stressant. Bien que des sujets adultes d'âge différent ne montrent pas de différence notable au niveau de leur fréquence cardiaque au repos, leur réponse cardiaque à un stress peut être différente (Mac Carty, 1985); les sujets les plus âgés montrent une réactivité (augmentation de la fréquence cardiaque) moindre que les sujets jeunes.

Dans notre population canine, Joseph est âgé de 6 ans alors que tous les autres sujets ont 5 ans. Cette différence ajoutée à son histoire expérimentale antérieure particulière (Joseph n'a pas suivi le même conditionnement que les autres chiens, voir Matériel et méthode, partie 2, chapitre 1, p.45) peut influencer sur sa réponse cardiaque à la situation conflictuelle fournie par l'inhibition.

L'étude de conditionnement stressant montre donc une différence interspécifique avec soit une accélération anticipatoire, soit une décélération anticipatoire de la fréquence cardiaque. Chez le chien, l'augmentation de la fréquence cardiaque semble liée à l'activité somato-motrice, mais la variabilité individuelle reste importante. Le réflexe conditionné raccourci prépare l'animal à la séance expérimentale (en augmentant ou en diminuant la fréquence cardiaque) et la réponse cardiaque est fonction de l'âge des sujets.

3. LA SPECIFICITE DE NOTRE APPROCHE.

Les études de corrélats électrocardiographiques menées jusqu'à présent se sont peu intéressées au phénomène de l'inhibition. Notre étude a pour but de mettre en évidence une relation éventuelle entre la fréquence cardiaque et l'inhibition locomotrice apparaissant dans notre modèle.

Une étude menée chez le chien (Obrist, 1967) dans un modèle complexe (FR10-DRO 14 sec.; le chien doit émettre sa réponse 10 fois puis s'abstenir de répondre pendant 14 secondes) montre que, lors de l'inhibition (omission de réponse) la fréquence cardiaque diminue significativement. Ainsi, en plus de la diminution de la fréquence cardiaque due à la récupération du chien après la visite au distributeur (aller, visite et retour sur planche), s'ajoute l'effet de l'inhibition favorisant la décélération de la fréquence cardiaque.

Notre hypothèse est la suivante ($H_0 1$) : lors d'essais sans stimulus aléatoire (essai C), la fréquence cardiaque doit décroître pendant les 9 secondes de station sur la planche. L'introduction du stimulus aléatoire crée une situation conflictuelle entre l'inhibition et l'excitation (répondre ou attendre). Ceci nous mène à formuler une deuxième hypothèse ($H_0 2$) : lors d'essais avec stimulus aléatoire (essai CA), l'évolution de la fréquence cardiaque de base (essai C) est altérée. La fréquence cardiaque devrait augmenter, mais, comme l'évolution attendue lors d'un essai C est une décélération, nous pouvons prévoir une stabilisation de la fréquence cardiaque pendant un certain laps de temps correspondant environ à la délivrance du stimulus aléatoire.

L'étude électrocardiographique d'un modèle aussi complexe que le nôtre comporte cependant quelques inconvénients. Le tracé électrocardiographique nous montre l'influence d'autres paramètres que l'inhibition locomotrice : conduites collatérales, amplitude de la respiration, aboiements, ... Ces problèmes ont limité le nombre de sujets pour lesquels nous obtenons des tracés fiables. En effet, certains chiens (Khalla, Keaton, Karl) aboient sur planche; Khalla effectue des pompages (mouvements d'étirement des pattes avants avec un mouvement vertical du corps). Ces mouvements influencent aussi l'évolution de la fréquence cardiaque et donc les tracés sont moins interprétables.

Kim et Joseph se révèlent particulièrement intéressants pour ce genre d'étude car leur activité somatique est quasiment nulle pendant les phases de restriction locomotrice sur planche. C'est donc essentiellement sur ses deux sujets que porte notre étude.

DEUXIEME PARTIE :



MATERIEL ET METHODE

RESULTATS ET COMMENTAIRES

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODE.

1. SUJETS D'EXPERIENCE

Notre population est constituée de 5 chiens de race Beagle mâle, âgés de 6 ans (n = 1) et 5 ans (n = 4). Les sujets sont différents par le nom attribué. Leur taille varie de 33 à 41 cm. Le poids moyen est de 11,5 kg. La 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 Daglich.E., Beagles, a foyles Handbook, 1980)(Andersen.A.C., The Beagle as a experimental dog, pp 453, The Iowa State university Press, 1970).

<u>SUJETS</u>		<u>POIDS MOYEN (kg)</u>
Joseph	06.10.1980	13,5
Khalla	04.10.1981	10,5
Keaton	12.11.1981	10,0
Kim	12.11.1981	10,5
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 d'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 EXPERIMENTALE ANTERIEURE

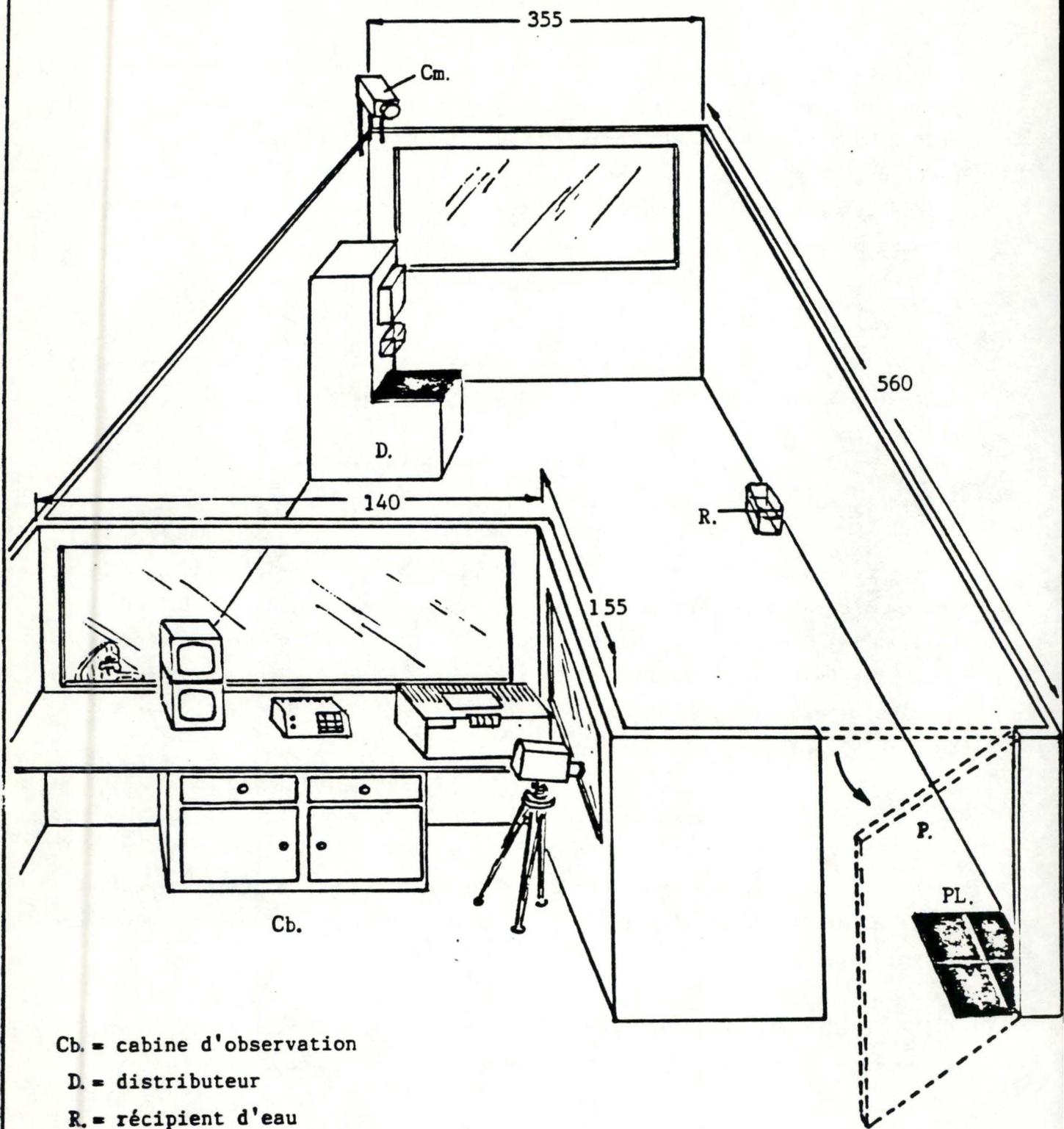
Notre population expérimentale n'est pas tout à fait homogène, suite à l'âge et à l'histoire antérieure différents des individus qui la composent. Joseph a en effet un an d'expérience supplémentaire par rapport aux autres chiens. Il a réalisé de la régulation temporelle sans stimulus externe. Cette différence lui confère un intérêt particulier pour notre étude.

Les quatre autres chiens (Kim, Khalla, Karl et Keaton) ont travaillé dans un programme de simple réponse à un stimulus aléatoire dans le temps. Ensuite, les 5 chiens ont été regroupés sur un programme commun de régulation temporelle (avec stimulus inhibiteur entre la 3ème et la 6ème seconde et avec un stimulus excitateur à 9 secondes) sur lequel ils ont travaillé 1 an (BRUHWYLLERS J.).

Après 3 mois de repos expérimental, les chiens ont repris ce même programme pour obtenir une stabilisation de performance. Durant l'année 1986, les chiens ont été utilisés dans le cadre d'un programme Buzzer (stress auditif ajouté au programme initial voir 3.1.A) pour mettre en évidence certaines propriétés de la clozapine (LEPCNEX[®]) (CHLEIDE E.).

Les sujets ont alors été mis au repos environ 3 mois et ont repris le programme initial pour une stabilisation de performance.

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



Cb. = cabine d'observation

D. = distributeur

R. = récipient d'eau

Cm. = caméra fixe

P. = porte

PL. = planche

Fig 12 = Description du local d'expériences

2. MATERIEL

2.1. DESCRIPTION DU LOCAL

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. 12). En avant de cette cabine, il y a un évier (80 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 mur du fond se trouve le distributeur de renforcements (50 X 76 X 52 cm). Cette hauteur impose à l'animal de sauter pour obtenir le 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 sont diffusés à partir de deux hauts-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

La planche de maintien (60 X 50 X 2 cm) consiste en une plaque de bois recouverte de 4 plaques métalliques auxquelles des fils électriques ont été raccordés, pour permettre d'envoyer des stimulations électriques depuis la cabine.

2.3. LA CABINE D'OBSERVATION

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

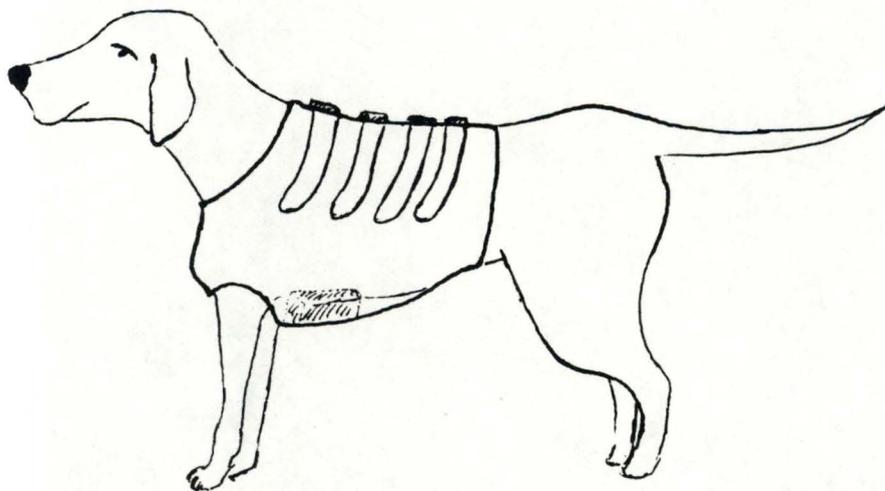
2.4. MATERIEL D'OBSERVATION ET D'ENREGISTREMENT

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. Les images sont

contrôlées sur deux moniteurs (ITC IKEGAMI) et enregistrées au magnétoscope (SONO V-MATIC). L'expérimentateur commente ses observations sur une piste son, et les bruits du local (click, 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'observation.

2.5. LE MANTEAU

Le manteau est fabriqué en toile. Il est conçu pour ne pas gêner les chiens dans leurs mouvements. Il porte ventralement une pochette dans laquelle prend place un émetteur. Le manteau se ferme dorsalement à l'aide de bandes-lettres et de boucles.



A. EXPERIENCE DE STRESS ET AVEC CLOZAPINE.

1. PROGRAMME D'EXPERIENCE

1.1. PROGRAMME EXPERIMENTAL

1.1.1. Programme initial de conditionnement

Le programme utilisé est complexe, dans la mesure où il exige à la fois une discrimination spatiale et une régulation temporelle du comportement combinée à une inhibition locomotrice:

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

* régulation temporelle et inhibition locomotrice: le programme exige un ajustement temporel des réponses locomotrices conjugué à une inhibition locomotrice (station sur planche).

Le conditionnement comporte 2 types d'essais (cfr. fig.5. p 12:

1) sans stimulus inhibiteur :

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

2) avec stimulus inhibiteur :

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-). Si le chien est resté sur la planche, il reçoit alors le stimulus sonore à 9 secondes (cette fois, comme stimulus positif amenant le renforcement : CS+).

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

Ces deux stimulus 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

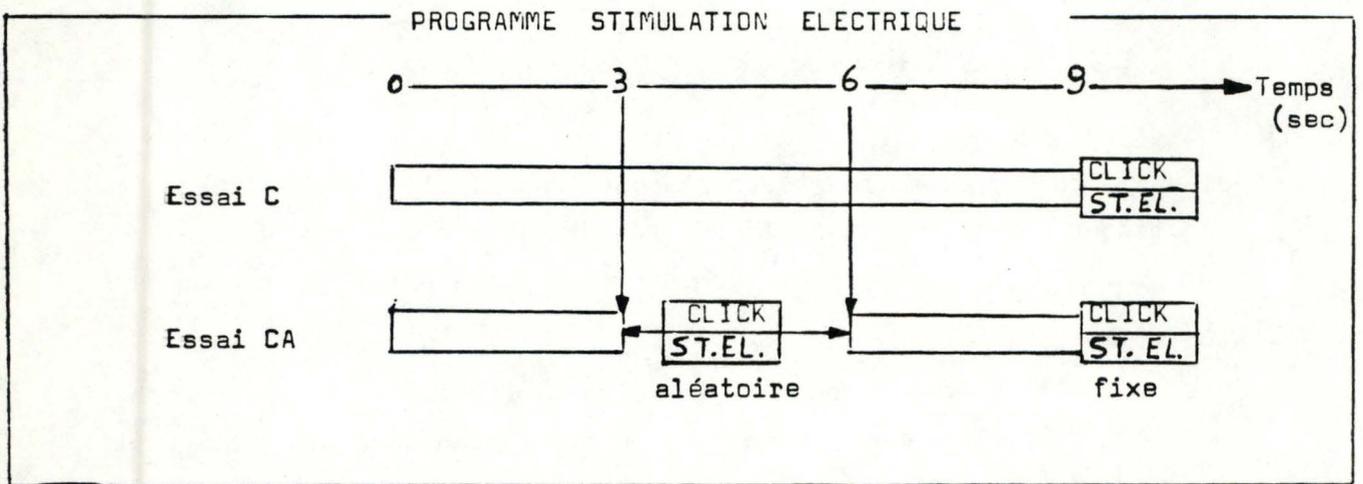


Fig.13

rapports qu'ils entretiennent avec l'inhibition :

1.1.2. Programme de stimulation électrique (FIG.13)

Ce programme est le résultat d'une modification du programme initial de conditionnement. Une stimulation électrique délivrée sur la planche (niveau plantaire) accompagne le stimulus aléatoire, elle commence et finit avec lui (durée : +/- 1,5 secondes).

L'intensité de la stimulation électrique est ajustée sur la sensibilité individuelle des chiens et est comprise entre 1,5 et 2,0 mA (voltage = 180 V) Le but recherché est la dégradation de la performance via le stress de la situation.

1.1.3. Test pharmacologique

Le psychotrope testé est la clozapine (Leponex[®])

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

Le produit est administré oralement. La gellule est préparée à partir du produit pur, sans dilution préalable. La balance analytique utilisée est précise au dixième de mg. La gellule est insérée dans un morceau de saucisse (1,5 cm). Le tout est administré sans stress à l'animal.

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

Le délai pour le test est de 4 heures après l'administration. Il est choisi pour deux raisons essentielles. D'abord la concentration plasmatique après administration orale chez le Beagle est maximale après cette durée (Gauch, 1969, Wander Ltd, Bern) (voir schéma FIG.14) : la concentration diminue rapidement, à 24 h, 80 % sont éliminés. Ensuite les études effectuées en en aigüe chez nos chiens permettent de mettre en évidence une relation dose-effet à ce délai de 4 h : la performance se dégrade en fonction de la dose administrée (mémoire de Chleide Eric, 1986).

Les doses supérieures de 7 et de 10 mg/kg ayant entraîné une dégra-

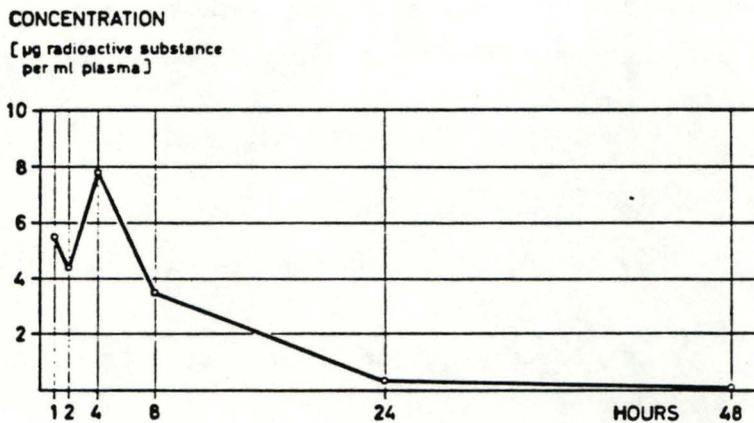


Fig. 5

*Plasma levels after the oral administration of 50 mg/kg ^3H -clozapine in the dog.
(Average values for two dogs).*

FIG.14 : Concentration plasmatique après administration orale de 50 mg/kg de clozapine tritiée chez le chien (Beable).
(Gauch.R., Michaelis,W., 1971).

dation trop importante pour l'étude de résistance au stress, la dose de 4mg/kg est choisie pour ses effets significatifs sans être excessifs à 4 H.

1.2. DESCRIPTION D'UNE SEANCE

Une séance de travail consiste en l'obtention d'un maximum de huit 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 planche correspond à l'initiation de la régulation temporelle et à l'inhibition de la locomotion en vue d'obtenir le renforcement. La prise du 8ème renforcement détermine le temps total de la séance; le chien reçoit après celle-ci un dernier morceau de saucisse, donné à la main par l'expérimentateur, et accompagné des renforcements sociaux que constituent la voix et les caresses.

1.3. DEROULEMENT TEMPOREL DES EXPERIENCES (Programme Stimulation Electrique)

Planification des séances du 13.10.86 au 14.11.86 (voir schéma p.52)

Le programme de stimulation électrique consiste en une triple répétition d'une phase de 5 jours. Chaque phase est constituée de séances alternées placebo et clozapine. Les phases sont séparées par 5 jours de stabilisation de performance sur le programme de base (= séance contrôle).

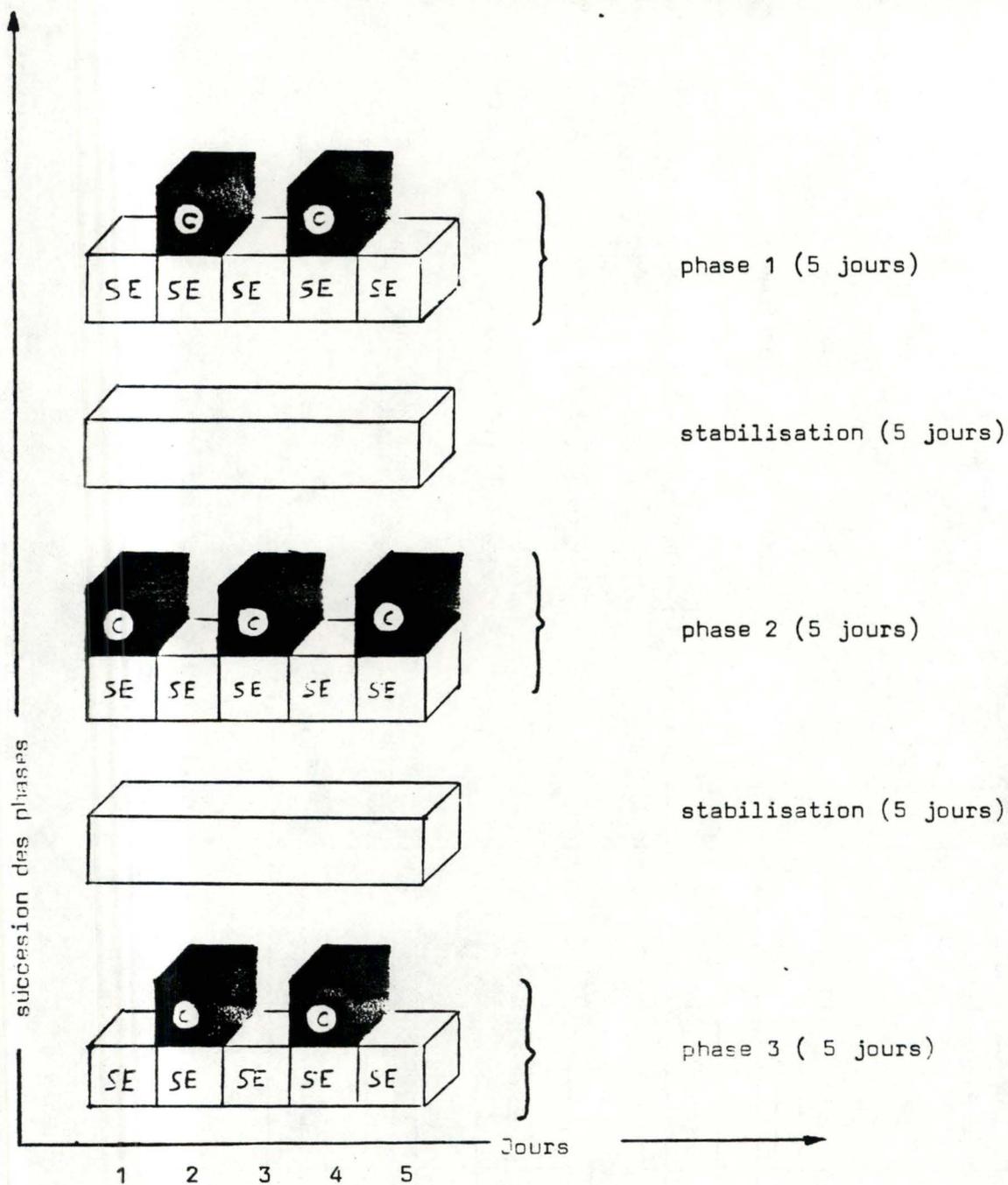
Cette répétition de séance nous permet d'étudier une éventuelle habituation du chien aux effets des stimulations électriques et/ou à la clozapine. L'alternance des séances "clozapine - placebo" permet d'isoler plus spécifiquement les effets de la clozapine par rapport à ceux des stimulations électriques.

2. RECUEIL DES DONNEES

2.1. DESCRIPTION ET DEFINITION DES MESURES

Les mesures effectuées sont de 3 types :

- celles visant à décrire la performance,
- celles étudiant les comportements libres :

Figure 15 : PLANIFICATION DU PROGRAMME STIMULATION ELECTRIQUE.

= programme stimulation électrique.



= séance avec clozapine.



= programme initial de conditionnement (clicks seuls).

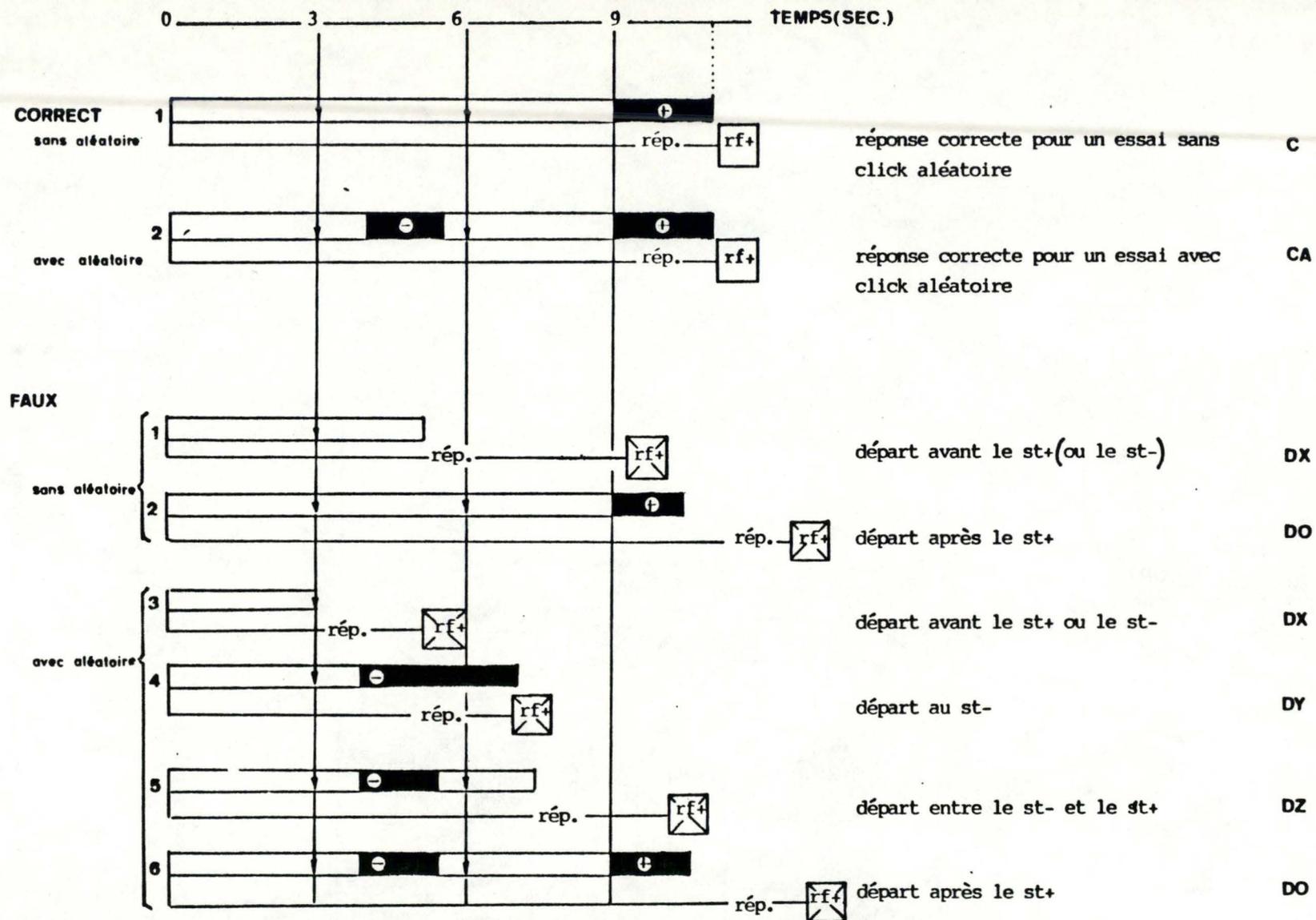


FIG.16 Types de réponses correctes ou incorrectes, en fonction des essais(avec ou sans click aléatoire)

- 1°) les comportements libres ayant lieu lors du maintien sur planche :
les conduites collatérales
- 2°) les comportements libres se produisant à différents endroits de
la pièce : conduites adjacentes
- celles visant à décrire les effets neurovégétatifs et comportementaux
du produit.

2.1.1. Mesures de la performance

T.T. : temps total de la séance, depuis l'entrée du chien dans le local,
jusqu'à la dernière prise du renforcement.

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

N.R.F. : nombre de renforcements obtenus = 8 au maximum.

N.R. : nombre total de réponses pour une séance de 15 minutes maximum.

N.E. : nombre d'erreurs :

types d'erreurs : (cfr. fig.16 . . .)

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;

DD : départ après le stimulus positif.

C. : réponse correcte pour un essai sans click aléatoire.

C.A. : réponse correcte pour un essai avec click aléatoire.

P. : simple passage sur planche, sans arrêt.

P.A. : station avec pattes antérieures (ou postérieures) en dehors de
planche, les pattes postérieures (ou antérieures) restant sur la planche.

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

2.1.2. Comportements libres

a) conduites adjacentes

Ces conduites englobent tous les comportements ayant lieu en dehors de la planche, excepté le parcours de la planche au distributeur, l'ingestion du morceau de saucisse et le retour. Nous distinguons 15 comportements que nous définissons préalablement pour standardiser les mesures :

Définitions et symboles :

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 trois 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, 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 exploratrice (ex. saut à la fenêtre ou à l'évier).

s. : se secouer : agitation du corps et de la tête, avec mouvement circulaire 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. : aboiements : nous regroupons sous cette appellation l'ensemble des vocalisations produites, c'est-à-dire aboiements, grondements, 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 peut 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.

g. : gratter : l'animal gratte quelque chose (ex. la planche, le sol, ...).

b) conduites collatérales :

Sous cette appellation, 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 lignes par essai : on y distingue respectivement :

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

1. oblique avant (CAV)
2. oblique arrière (GAR)
3. parallèle avant (// AVt)
4. parallèle arrière (// AR)
5. assis

- 6. couché
- 7. départ
- 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 équilibre
 - rééquilibrage
 - incoordination motrice pattes avants- arrières
 - tremblement pattes
 - prise appui contre le mur
- 6. pompage

* Les mouvements de la tête :

- 0. tête plus haute que l'axe du corps et immobile
 - tête dans l'axe du corps 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. bâillements

* Les aboiements :

- 0. pas aboiements
- 1. aboiements

* Les comportements divers :

- 1. exploration
- 2. miction

3. défécation
4. sauts
5. se secoue
6. se gratte
7. gratte quelque chose
8. baille
9. mord la planche
0. rien.

2.1.3. Effets comportementaux neurovégétatifs et moteurs 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, déplacement vers le local d'expériences, ...).

Les principaux effets 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 du chien, ...
- salivation : on place une main sous la gueule du chien pour évaluer l'abondance de la bave.
- tremblements : cela s'évalue quand l'animal est debout ou couché (vibrations des pattes postérieures le plus souvent).
- morsure et grattage stéréotypés.
- déconnection vis-à-vis de l'expérience; perte d'orientation de la tête aux stimuli sonores (click ou autres bruits non contingents à l'expérience, aspects qualitatif et quantitatif des explorations.
- aspects qualitatif et quantitatif des défécations et mictions.
- ptosis palpébral : fermeture exagérée des paupières.
- perturbation d'ordre moteur : perte d'équilibre, chute (ex. : lors de visite au distributeur), incoordination des pattes avant par rapport aux pattes arrières, difficultés de rester assis, chancelance (elle s'observe quand le chien est immobile), mouvements mal calculés (lors d'une visite au distributeur).
- 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 renforcements dans la main de l'expérimentateur, réaction à la laisse.

2.2. TRAITEMENT DES DONNEES

* Traitement audio-visuel :

Après l'enregistrement de la séance, nous inscrivons un chronométrage digital (Timer Qualtec). 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. Enfin, la bande vidéo est visionnée avec un défilement lent pour permettre une mesure des comportements sur planche toutes les demi-secondes.

* Organisation au protocole :

L'ensemble des informations recueillies au cours d'une séance est reporté sur un protocole (cf ~~ANNEXE~~) sous forme de chiffres. Cette codification a été établie au préalable en vue d'un traitement informatique ultérieur. La majeure partie du protocole est occupée par l'analyse des conduites collatérales. En effet, le délai d'inhibition (= 5 sec.) est divisé en 10 cases (chaque case = 0,5 sec.), pour chaque essai.

SCHEMA 1 :

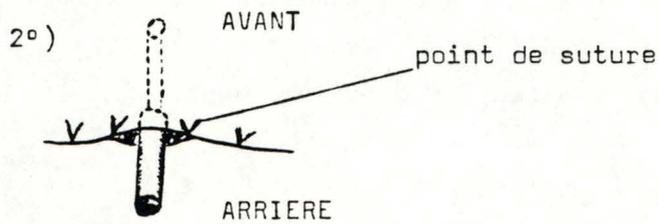
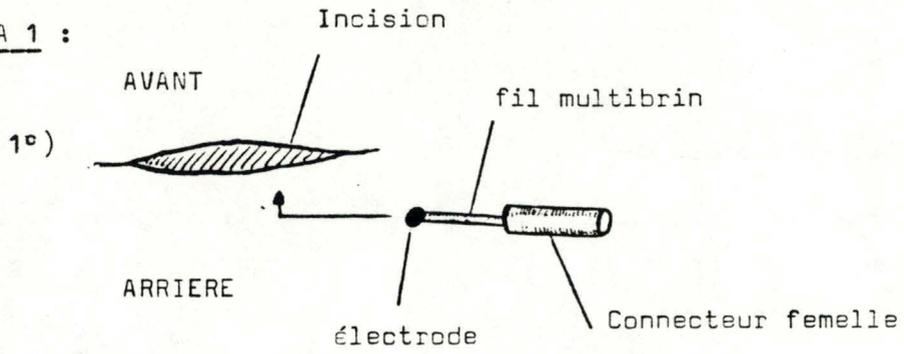
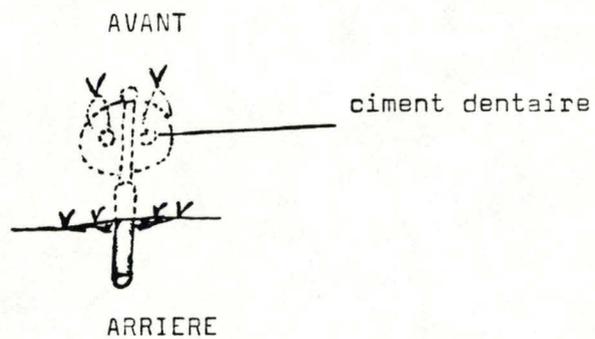


FIG.17. : Représentations schématiques des étapes essentielles de la mise au point technique de l'implantation des électrodes.

SCHEMA 2 :



B. MESURES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

1. MATERIEL ET METHODE

Les mesures physiologiques effectuées sont des électrocardiogrammes. La technique utilisée est la télémétrie (voir 1.3.) permettant de recueillir les données tout en laissant le chien libre de se mouvoir.

1.1. LES ELECTRODES

a) Description :

Les électrodes sont constituées d'acier inoxydable recouvert de chlorure d'argent et se présentent sous la forme de pastille d'environ 1 cm de diamètre.

b) Implantation (sous-cutanée) :

La technique définitive d'implantation des électrodes n'est obtenue qu'après plusieurs essais. Nous reprenons ici les étapes essentielles de la mise au point technique.

1° étape :

L'électrode est soudée à un connecteur femelle en cuivre par un fil multibrin d'une longueur de 3 cm. Après avoir incisé la peau dans l'axe du connecteur, l'implantation sous-cutanée est effectuée et l'incision est refermée par des points de suture. (voir schéma 1, fig.17)

ECHEC : Les connecteurs se rétractent sous la peau, l'électrode se détache après quelques jours.

2° étape :

L'électrode est entourée de ciment dentaire perforé permettant aux sutures de passer et de maintenir l'ensemble en bonne position. (voir schéma 2, fig.17)

ECHEC : Suite aux tractions exercées lors des mouvements du chien, la soudure entre le connecteur et la jonction se rompt. De plus, les électrodes peuvent toujours se rétracter.

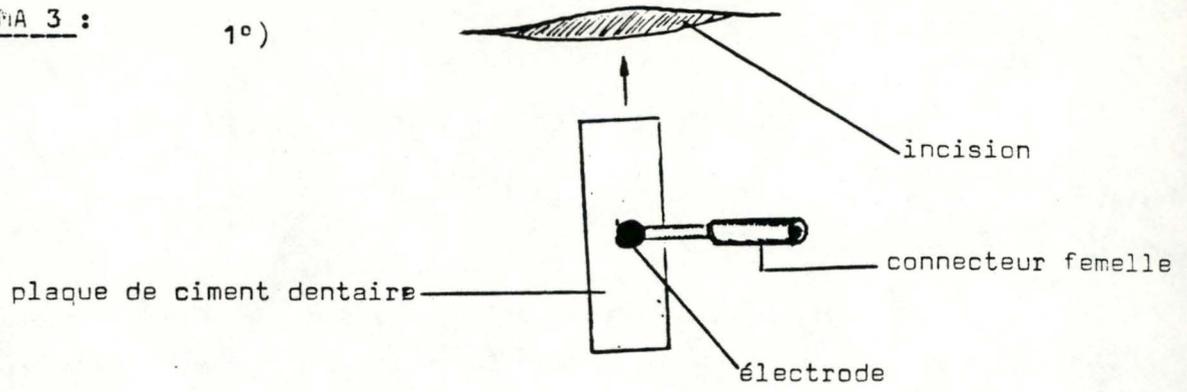
3° étape :

La plaque de ciment dentaire est placée de façon à empêcher la sortie de l'électrode. L'incision pratiquée permet le pivotement (90°) de la plaque une fois introduite sous la peau. (voir schéma 3, fig.17bis)

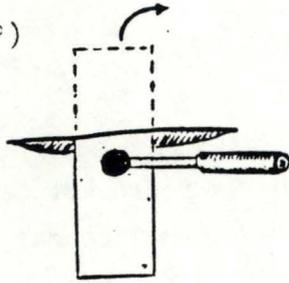
ECHEC : La jonction électrode-connecteur trop longue se casse.

SCHEMA 3 :

1°)



2°)



3°)

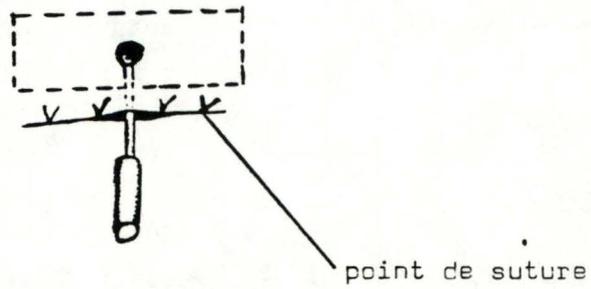
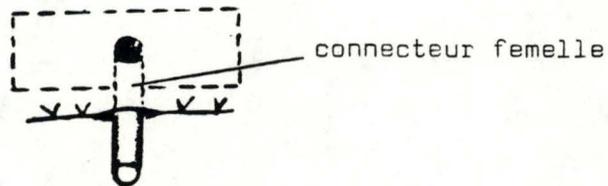


FIG.17bis : Représentations schématiques des étapes essentielles de la mise au point technique de l'implantation des électrodes.

SCHEMA 4 :



4° étape : étape finale

La technique d'implantation est identique à celle utilisée à la 3° étape avec toutefois une réduction de la jonction électrode-connecteur. (voir schéma 4, fig. 17 bis)

1.2. ANESTHESIE GENERALE ET POSE DES ELECTRODES

Une dose préliminaire d'Atropine est administrée par intramusculaire au chien (0,05 mg/kg) afin de préparer l'animal à l'anesthésie. Environ 10 minutes après cette première injection, le chien reçoit les anesthésiques en injections intramusculaires : 1 ml de Rompun (solution à 2 % d'Hydrochlorure xylozine) et 1 ml de Ketalar (solution contenant 50 mg de Ketarium par ml).

Une fois le chien anesthésié, les électrodes sont posées selon le mode décrit au paragraphe précédent. Trois électrodes sont implantées : une sous chaque sein de l'animal, une autre servant de "terre" est implantée au niveau de sternum (appendice xiphoïde); cet endroit a été choisi pour sa pauvreté en muscles. Les 5 chiens sont implantés au mois de décembre directement avec la technique finale. Les essais préliminaires ont été réalisés sur d'autres chiens.

1.3. MATERIEL D'ENREGISTREMENT

L'ensemble télémétrique utilisé est composé d'un émetteur, un récepteur et un cardiofréquencemètre (SFENA). A cet ensemble viennent s'ajouter 2 enregistreurs graphiques (GOULD) : un enregistreur lent couplé au cardiofréquencemètre et un enregistreur rapide couplé au récepteur.

1°) L'émetteur (SFENA XPO3) :

Il pèse environ 300 gr et est glissé dans un manteau porté par le chien. Trois fiches mâles se fixent aux connecteurs femelles faisant partie de l'implant sous-cutané, et permettent le recueil des données de l'ECG. Le signal-radio subit une modulation de fréquence (101-103 Mhz).

2°) Le récepteur (SFENA XPO3) :

Le récepteur démodule et amplifie le signal reçu, puis l'envoie au cardiofréquencemètre et à l'enregistreur graphique rapide (voir plus loin). Un filtre permet d'atténuer les interférences (interférences musculaires pour notre tracé ECG) et un autre curseur peut être utilisé pour faire varier la constante de temps.

3°) Le cardiofréquencemètre (SFENA_XFD3) :

Couplé directement au récepteur, il affiche selon l'intervalle d'intégration choisi (1, 2, 5, 10, 20 ou 30 battements) la fréquence instantanée cardiaque, calculée à partir de l'intervalle R-R.

Afin de visualiser les variations de la fréquence cardiaque, un enregistreur graphique thermique lent (GOULD 110, défilement 20 cm/min.) est couplé au cardiofréquencemètre.

4°) L'enregistreur thermique rapide (GOULD série 800 - 3 canaux) :

Cet enregistreur permet de tracer les ondes cardiaques (ECG) provenant du signal reçu et démodulé par le récepteur.

L'amplitude du tracé correspond à 1 cm par mv mais un amplificateur permet une meilleure visualisation (X2,5). Le défilement du papier est de 25 mm à la seconde sur le papier thermique ce qui facilite les analyses. Pour repérer le moment où les stimuli sonores sont présentés, un marqueur d'évènements a été installé sur l'enregistreur.

2. PROGRAMME D'EXPERIENCE

2.1. PROGRAMME DE CONDITIONNEMENT

Le programme utilisé est le programme de base sans modification aucune. Les chiens travaillent en contrôle durant les 2 semaines où sont enregistrées les mesures électrophysiologiques (ECG) et les comportements.

2.2. DEROULEMENT DU PROGRAMME

Les mesures s'étalent sur 2 semaines pour un même chien. Le premier jour, le chien est anesthésié (anesthésie générale voir § 1-2) afin de fixer solidement les connecteurs femelles des électrodes aux connecteurs mâles. Ceux-ci sont reliés à un embout qu'il suffit de coupler à l'émetteur lors de la séance expérimentale. Les mesures ne commencent que 24 heures après l'anesthésie; le chien passe en séance expérimentale quatre fois par jour pendant 2 semaines.

2.3. MESURES EFFECTUEES

L'électrocardiogramme est enregistré seulement pendant les 9 secondes

d'inhibition sur la planche. Le tracé obtenu avec l'enregistreur graphique rapide nous donne l'allure de l'ECG, l'espace R-R (utilisé pour le calcul de la fréquence cardiaque).

3. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES.

Les mesures portant sur le comportement sont identiques à celles présentées dans la partie pharmacologique. Notre but est d'essayer de corrélérer les mouvements (conduites collatérales) et la fréquence cardiaque des chiens pendant la période de station sur la planche (délai d'inhibition). Nous ne reprenons ici que le traitement des données physiologiques.

3.1. Description et définitions des mesures.

Les mesures effectuées à partir des tracés électrocardiographiques sont essentiellement quantitatives. Nous déduisons la fréquence cardiaque à partir de l'espace R-R.

Nous définissons 4 intervalles dans le délai de 9 secondes (station sur planche) :

- 1°) 1,5 secondes avant le stimulus sonore aléatoire (période t1).
- 2°) 1,5 secondes correspondant à la durée du stimulus sonore aléatoire (période t2).
- 3°) 2 périodes de 1,5 secondes suivant la fin de la délivrance du stimulus sonore aléatoire (périodes t3 et t4).

Pour les essais sans stimulus sonore aléatoire, nous calquons le moment des périodes sur les essais avec click aléatoire (pour chaque séance, nous avons 4 essais avec stimulus aléatoire ou essais CA, et 4 essais sans stimulus aléatoire ou essais C). Le marqueur d'événement permet de connaître l'instant précis où apparaissent les stimuli sonores.

3.2. Traitement des données.

Les données (la fréquence cardiaque) pour une séance sont classées comme suit :

- * chaque essai est divisé en 4 périodes d'1,5 secondes (t1, t2, t3 et t4).
- * chaque séance est divisée en 8 essais, chacun classé en essai avec stimulus aléatoire (CA), ou en essai sans stimulus aléatoire (C).

Les données sont traitées par analyse de la variance.

CHAPITRE 2 : RESULTATS ET COMMENTAIRES.

A. ETUDE DE STRESS.

1. DESCRIPTION DU COMPORTEMENT EN CONTRÔLE.

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 min. 30 et 4 min.). La rapidité de ces séances ne permet pas aux temps libres de prendre de l'importance.

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 réponse normalement observé pour une séance contrôle est de plus ou moins 3 réponses par min. La distribution temporelle des réponses, caractéristiques d'une telle séance est représentée par la fig.1.1.

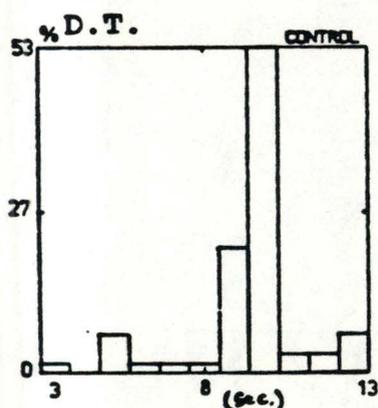


Fig.1.1. :Distribution temporelle des réponses pour une séance contrôle. (D.T.)

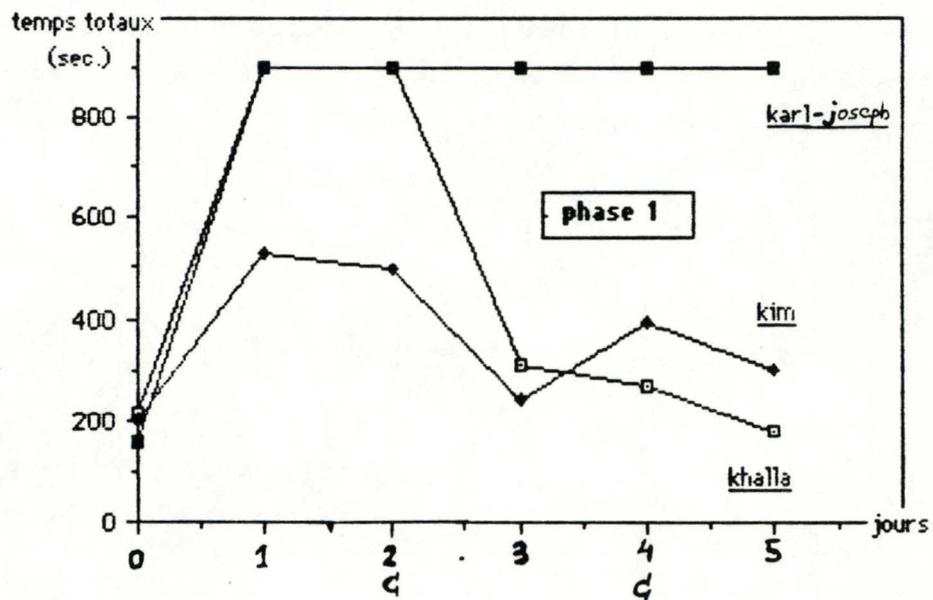


Fig.2.1.

Fig.2.1. : Evolution des temps totaux pour les 5 jours de la 1ère phase stimulation électrique.
 (C = séance avec clozapine).

2. ETUDE DE LA CLOZAPINE DANS LE PROGRAMME STIMULATION ELECTRIQUE.

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 fig.12 p.52).

2.1. Analyse de la performance.

+ Temps total et temps libre (T.T et T.L.)

Dès la première phase, chaque chien montre une évolution différente; c'est pourquoi nous n'effectuons pas d'analyse de groupe(fig.2.1.). Karl et Joseph sont caractérisés par un T.T. maximum (900 sec.) durant toute la première phase. Kim n'atteint jamais le temps total maximum. Il montre déjà une habitude au stress à la première séance et durant le reste de la 1ère phase; cette habitude est toutefois perturbée par la clozapine. Khalla, quant à lui, montre dès le 3ème jour une chute du T.T. qui atteint un niveau quasi de contrôle en fin de cette 1ère phase.

Pour la deuxième phase (fig.2.2. et 2.3.), seuls trois chiens ont continué le programme (Joseph ne réussit pas à passer la première étape). Kim et Khalla montrent une habitude au stress, déjà amorcée lors de la 1ère phase (T.T. semblables à ceux d'une séance contrôle) et, sauf le premier jour où la clozapine perturbe la performance de khalla, ces deux chiens montrent une tolérance au neuroleptique. Bien que lui aussi s'habitue au stress, Karl reste sensible à la clozapine. Cela se marque par des temps totaux et temps libres maxima pour les expériences avec clozapine (fig.2.3.).

D'un point de vue global, il semble que la clozapine a conduit à une perturbation supplémentaire venant interférer avec les processus d'habitude plus ou moins rapides développés par chaque individu. Deux chiens développent rapidement une tolérance pour le neuroleptique tandis qu'un autre lui reste sensible jusqu'à la fin de l'étude.

Ces résultats sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus lors de l'étude de stress engendré par buzzer (voir annexe 2, résultats buzzer) : deux chiens s'habituent au stress et montrent une tolérance pour la clozapine tandis qu'un autre reste sensible au neuroleptique. Néanmoins, l'habitude au stress et la tolérance pour la clozapine se produisent plus rapidement lors de notre étude. En effet, deux chiens montrent ces deux phénomènes dès la première phase dans notre étude, alors qu'il faut attendre la deuxième phase pour voir les mêmes phénomènes se produire lors de l'étude précédente. (La phase 3 n'est pas présentée dans cette étude comparative car les chiens n'y montrent plus d'évolution).

"T.T et T.L. phase 2"

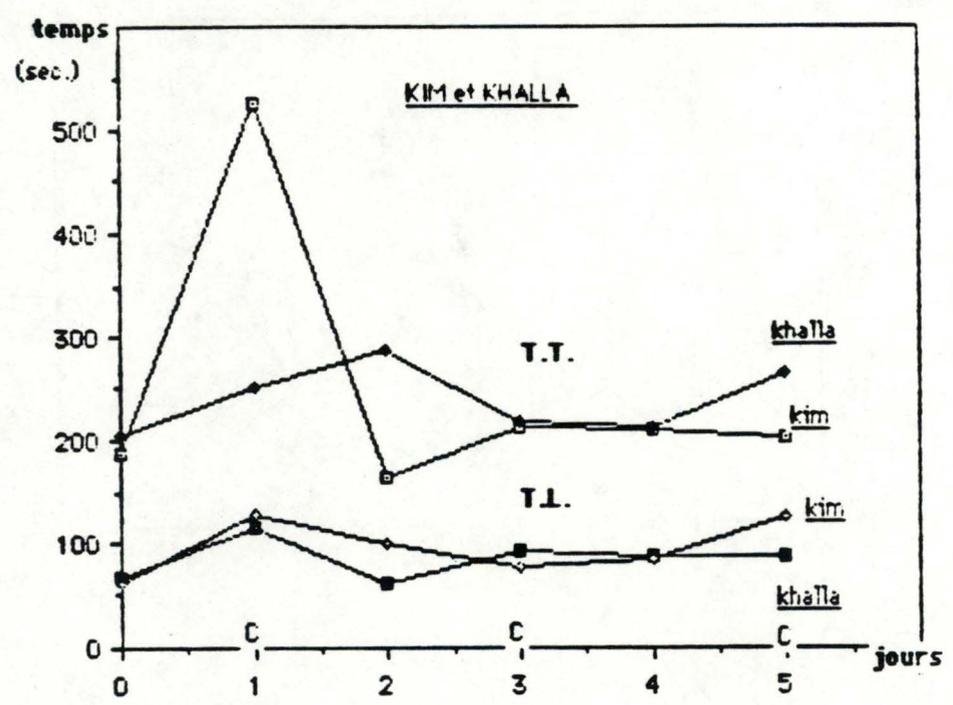


FIG.2.2.

"T.T et T.L. phase 2"

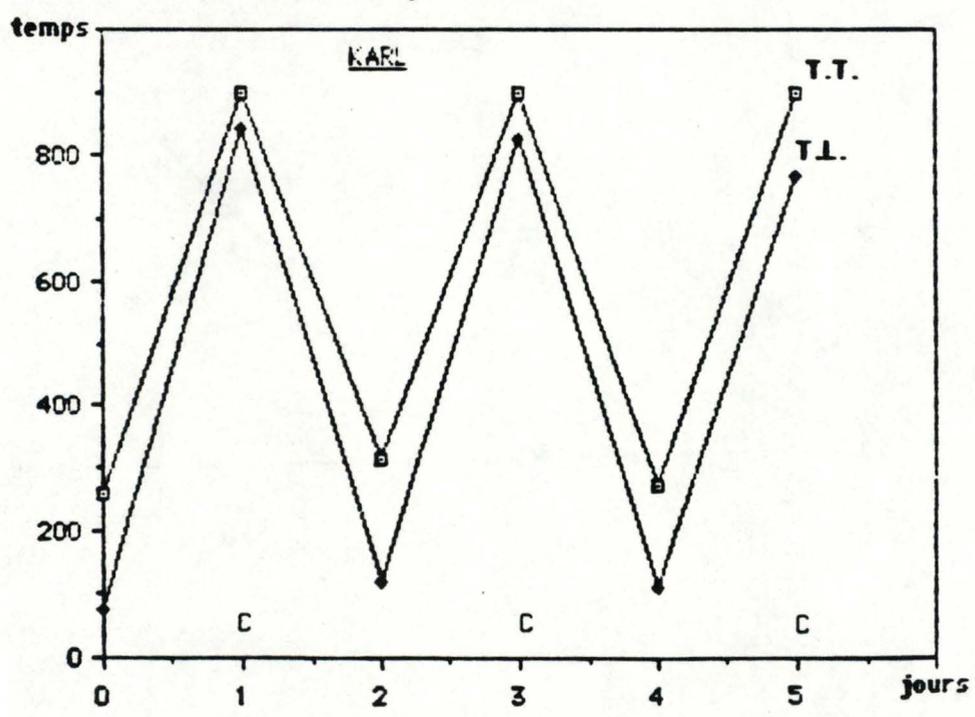


FIG.2.3.

Fig.2.2. et 2.3. : Evolution des temps totaux pour les 5 jours de la 2ème phase stimulation électrique. (C = séance avec clozapine).

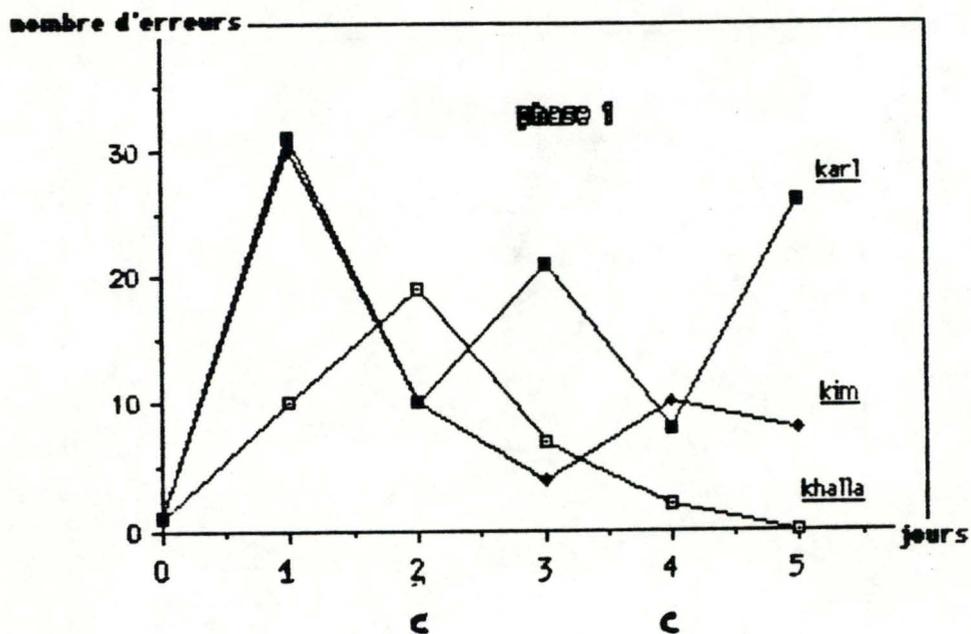


FIG. 2.4.

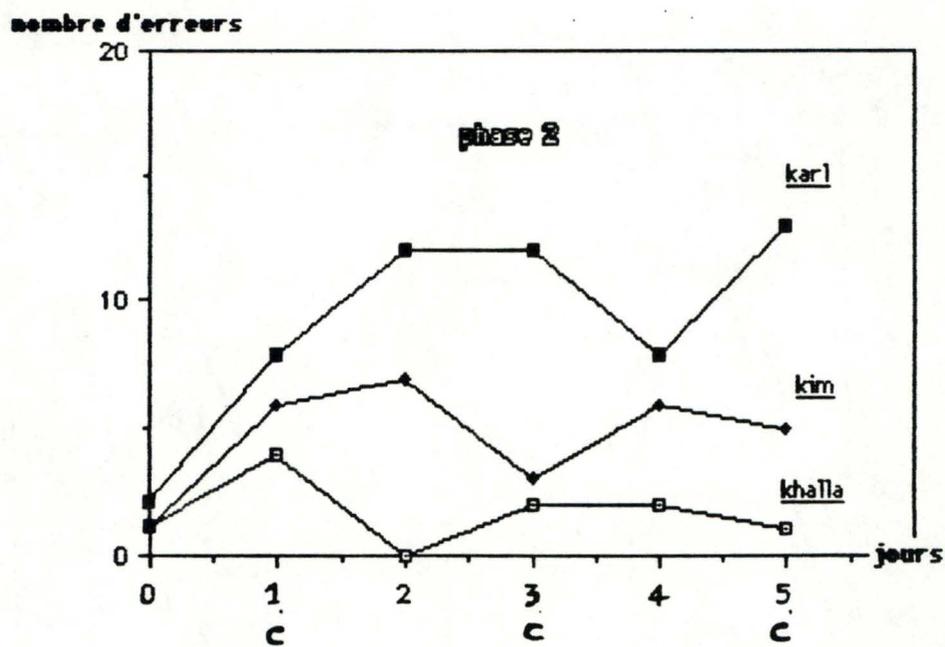


FIG. 2.5.

FIG. 2.4. et 2.5. : Evolution du nombre d'erreurs (N.E.) pour les 5 jours de la 1ère et de la 2ème phase stimulation électrique. (C = séance avec clozapine).

Un autre élément important est la variation intra-individuelle lorsqu'on compare les deux études. Deux chiens l'illustrent bien : Joseph ne réussit pas à passer la première étape du programme stimulation électrique, alors qu'il s'habitue au buzzer ; et Khalla, qui s'habitue rapidement au stress engendré par stimulation électrique, ne passe pas la première étape du programme buzzer. Par contre, Karl et Kim réagissent de la même façon dans les deux programmes, bien que leurs réactions diffèrent temporellement dans le déroulement des programmes (voir ci-dessus).

+ Nombre d'erreurs(N.E.) : (fig.2.4. et 2.5.)

Une fois de plus, la variation individuelle prend toute son importance dès la première phase. Khalla et Kim montrent une diminution rapide du nombre d'erreurs après les premiers jours du programme. Cette diminution est perturbée par la clozapine (principalement pour Kim). Karl, lors de la 1ère phase, produit moins d'erreurs pour les expériences avec clozapine. Il ne faut cependant pas voir en cette diminution un éventuel effet bénéfique du neuroleptique ; la diminution du N.E. résulte d'un rejet de la planche (Karl reste à côté de celle-ci ou se déplace dans la salle, mais ne revient que rarement sur la planche). Ceci pourrait être dû à une sensibilité accrue du chien au stress.

Pour la deuxième phase, le N.E. pour les trois chiens est en nette régression (89 contre 196 en 1ère phase). Kim et Khalla se situent à un niveau plus bas que Karl, témoignant de l'adaptation déjà amorcée lors de la 1ère phase. Cette régression confirme l'habituation au stress et la tolérance au neuroleptique pour Kim et Khalla (qui ont obtenu leurs 8 renforcements dès la 1ère phase), de même que l'habituation au stress de Karl, qui, bien qu'il ne montre plus de différence nette du N.E. entre les séances avec et sans clozapine, reste sensible au neuroleptique.

Deux chiens montrent une diminution du N.E. dès la première phase dans notre étude, alors que le N.E. ne s'infléchit que dans la 2ème phase du programme buzzer. L'évolution est pourtant différente si l'on compare la 2ème phase du programme buzzer à la 1ère phase du programme stimulation électrique. Les expériences avec clozapine ne montrent que rarement une augmentation du N.E. chez nos trois chiens pour deux raisons principales : la rapide adaptation de 2 chiens et l'évolution particulière de Karl qui, au contraire de l'étude précédente, montre une diminution du N.E. lors de ces expériences. Le caractère positif de la planche semble disparaître lorsque Karl est sous neuroleptique, alors que dans le programme buzzer le chien revient sur planche souvent (N.E. élevé).

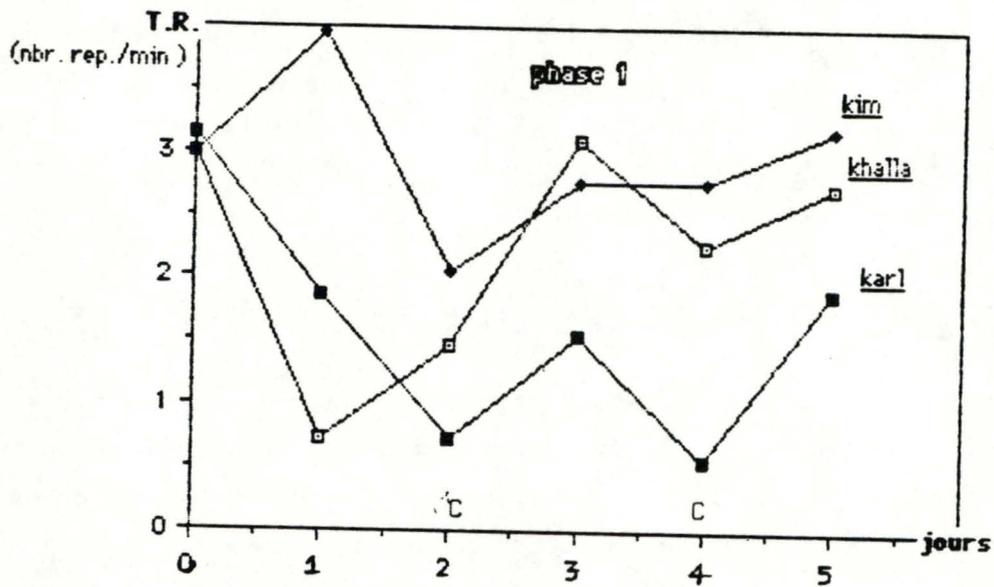


FIG.2.6.

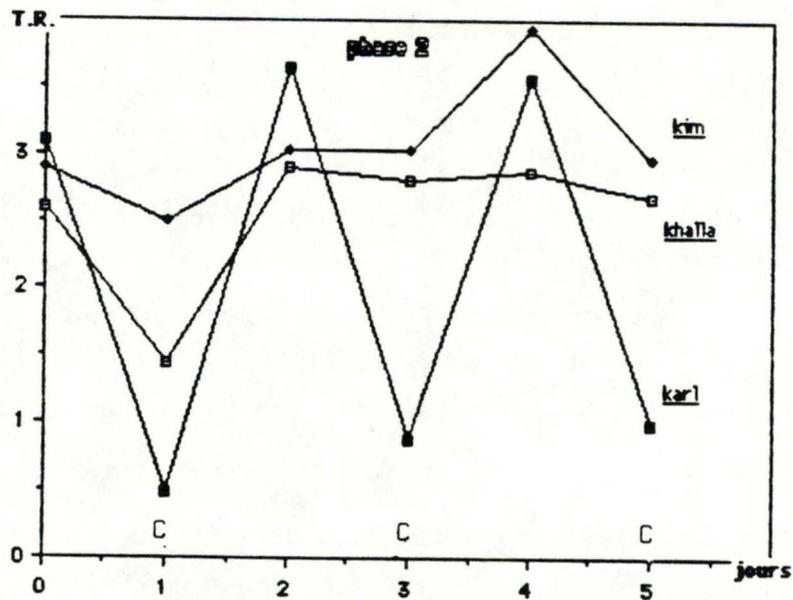


FIG.2.7.

Fig.2.6 et 2.7. : Evolution du taux de réponses (T.R.) pour les 5 jours de la 1ère et 2ème phase stimulation électrique.
(C = séance avec clozapine).

+ Taux de réponses(T.R.) : (fig.2.6. et 2.7.)

Le premier jour de stress, le taux de réponses chute pour Khalla et Karl, alors qu'il augmente pour Kim (qui est le seul chien à obtenir ces 8 renforcements). Kim garde ensuite un T.R. semblable à une séance contrôle (± 3). Khalla le rejoint dès le 3ème jour. Ces deux chiens montrent une diminution légère pour les expériences avec clozapine. Karl a un T.R. bas, témoin d'une perturbation qui est accentuée par la clozapine.

Excepté le 1er jour de la deuxième phase, Kim et Khalla restent à un T.R. normal (élément supplémentaire montrant l'habituation au stress et la tolérance au neuroleptique pour ces deux chiens). Karl ne montre un T.R. de contrôle que pour les expériences sans clozapine pour la 2ème phase ; on observe en effet une diminution importante du T.R. lorsque Karl est sous neuroleptique (0,49;0,87 0,98).

La différence principale pour le T.R. avec l'étude du programme buzzer réside (tout comme pour les autres éléments d'analyse de la performance) dans le moment où les chiens atteignent un T.R. normal (la fin de la 1ère phase pour notre étude et la fin de la phase 2 pour le programme buzzer).

+ Types d'erreurs :

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

La rapide adaptation de 2 chiens sur 3 (N.E. bas) rend une analyse peu fiable quant à une interprétation possible. Cependant, Karl par sa sensibilité à la clozapine est un sujet intéressant à étudier. Pour les séances sans clozapine, les DX représentent 44% des erreurs et les DY 50% des erreurs. Par contre, lors des séances avec clozapine, les DX passent à 70% et les DY à 26%. Il semble que la clozapine augmente l'anxiété du chien qui part plus souvent de la planche avant le signal aléatoire ou avant la fin du délai. Ainsi, non seulement Karl revient rarement sur la planche lorsqu'il est sous neuroleptique, mais il évite le stress(stimulation électrique) une fois sur la planche en partant avant sa délivrance.

La variabilité des erreurs est moins grande que celle engendrée par le buzzer. L'adaptation plus rapide dans notre programme stimulation électrique en est sans doute la cause.

EFFETS SECONDAIRES	PHASE 1		PHASE 2		
	2ème]	4ème]	1er]	3ème]	5ème]
-perte d'équilibre	+++	++	+++	+	+
-sialorrhée	+++	+++	++	++	0
-difficultés de déplacement	+++	+	+++	0	0
-mictions-déféca-tions éparses	+	0	0	0	0
-ptosis palpébral	+++	+	0	0	0
-comportement aberrant	+	0	0	0	0

TABLE A-2.1. FREQUENCE D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES POUR LA CLOZAPINE DANS LE PROGRAMME STIMULATION ELECTRIQUE (4mg/kg - 4 HEURES).

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

Phase 1 : n = 4
 Phase 2 : n = 3]

2.3. Analyse des effets secondaires. (Table A-2.1.)

La fréquence des effets secondaires observés chez nos chiens est moins importante que lors de l'étude précédente.

Cependant , certains de ces effets font partie de la symptomatologie extrapyramidale (annexe1), par exemple la sialorrhée, (ou salivation excessive).

Nous rappelons que ces effets sont confirmés par des études menées par Chouinard (1976) et Cohen (1981), et sont présents en étude chronique et aiguë (CHLEIDE Eric)

Il faut remarquer que Karl montre une atténuation de ses vocalisations sous neuroleptique et non lors des séances sans clozapine.

En conclusion, l'étude dans le programme stimulation électrique révèle une dégradation de la performance pour 3 chiens sur quatre dans la première phase. Un chien réalise une habitude au stress dès la 1ère séance, suivi au 3ème jour par un deuxième chien. Chez ces deux chiens, la clozapine provoque une perturbation supplémentaire interférant avec leur adaptation (augmentation du T.T., du N.E., ou diminution du T.R.). Des trois chiens qui travaillent dans la 2ème phase, deux montrent une tolérance au neuroleptique en plus de leur habitude au stress. Le troisième reste sensible à la clozapine jusqu'à la fin de l'étude.

Les différences essentielles par rapport à l'étude du programme buzzer résident :

1°) dans le moment d'apparition de l'habitude au stress et de la tolérance au neuroleptique, qui se développent avec un décalage d'une phase entre les deux études. Cette différence peut provenir de la nature nouvelle du stress (stimulation électrique au niveau plantaire au lieu d'un son aigu), mais il semble plus plausible d'avancer comme explication l'histoire expérimentale antérieure des chiens qui ont déjà subi un programme de stress (buzzer).

2°) dans la variabilité intra-individuelle. Joseph supporte le buzzer mais il ne parvient pas à surmonter le stress engendré par la stimulation électrique. Et khalla, qui ne supporte pas le buzzer, s'habitue au stress lors de notre étude.

La réaction différente de Joseph peut provenir de son histoire expérimentale antérieure particulière. Nous rappelons que ce chien a d'abord suivi un programme de DRL 9sec. avant de rejoindre les autres chiens sur le programme de conditionnement. Le buzzer n'atteint pas Joseph dans la séquence comportementale à fournir. Par contre, le stress engendré lors de notre étude altère le caractère positif de la planche qui doit permettre d'obtenir le renforcement après 9 sec. d'inhibition locomotrice. Joseph ne revient plus sur planche même en stabilisation, alors que plus aucune stimulation électrique n'est donnée.

L'habitude lors de notre étude de stress montrée par khalla peut provenir d'une sensibilité différente face à ce nouveau stimulus inconditionnel (stimulation électrique). La sensibilité sensorielle de khalla est peut-être plus sollicitée par le buzzer que par les stimulations électriques. Le comportement peut aussi intervenir dans cette réactivité différentielle. Khalla a en effet changé son comportement depuis le programme buzzer : il aboie en fin du délai d'inhibition locomotrice. Tout comme pour karl, ce comportement peut avoir un rôle de décharge de l'excitation. Mais le fait que khalla n'aboie plus pendant le programme ou rarement limite cette interprétation.

Bien que la population de nos chiens réagissent aux deux stress de façon interindividuelle presque similaire et de façon intraindividuelle moins semblable (pour 2 chiens sur 4), les effets de la clozapine restent les mêmes ; elle enregistre une perturbation supplémentaire et elle n'a pas exprimé d'éventuels effets anxiolytiques.

ANALYSE DE LA VARIANCE.

critères		niveau	noms
type d'essai	fixe	2	C, CA
période	fixe	4	t1,t2,t3,t4. (définies dans le délai d'inhibition)
moment	fixe	2	AM, PM.
jour	aléatoire	3(5)	----
répétition	aléatoire	4	----

Table B-1.1. : Critères utilisés pour l'analyse de la variance

Essai CA = essai avec click aléatoire.

Essai C = essai sans click aléatoire.

Nous rappelons que les périodes sont d'abord définies pour les essais CA :

t1: 1,5 secondes avant le stimulus inhibiteur.

t2: durée du click aléatoire (correspondant aussi à 1,5 sec.).

t3: première période de 1,5 secondes suivant la fin de la délivrance du C

t4: deuxième période de 1,5 secondes suivant la fin de la délivrance du C

Pour les essais C, nous calquons le moment des périodes sur les essais CA.

Chaque séance comporte en effet 4 essais de chaque type.

B. ETUDE DE CORRELATS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES DE L' INHIBITION.

Nous rappelons que, lors de cette étude, les chiens sont en programme initial de conditionnement et qu'ils sont suivis particulièrement pendant le délai d'inhibition locomotrice. Durant cette période est enregistré l'électrocardiogramme à partir duquel est calculée la fréquence cardiaque (sur base de l'intervalle R-R). Les conduites collatérales sont enregistrées sur bandes vidéo et reportées sur protocoles.

1. ANALYSE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE (par analyse de la variance)

Trois chiens ont été étudiés : Kim, Khalla et Joseph. Khalla est étudié comme un cas particulier. En effet, ce chien manifeste sur planche des mouvements importants (pompages), ce qui se reflète sur la fréquence cardiaque qui est plus élevée que pour les 2 autres chiens. Ceux-ci montrent des mouvements de moindre importance pendant le délai d'inhibition.

Les données sont soumises à une analyse de la variance (ANOVA) qui a pour but de tester l'égalité de plusieurs moyennes. Le principe de l'analyse de la variance est de comparer la variance observée entre les échantillons (les niveaux d'un critère, par exemple) à la variance observée à l'intérieur de ces échantillons. La table B-1.1. montre les différents critères de classification repris pour cette analyse.

Les résultats apparaissent par critère globalement, puis par interaction possible entre les critères. Nous nous intéressons à l'interaction essai-période (baptisée interaction e-t). Si cette interaction est significative, cela signifie que l'évolution de la fréquence cardiaque (au cours des 4 périodes) est différente pour l'essai CA et l'essai C. (voir Annexe 4)

+ Joseph :

Globalement, les critères Jour, moment et temps sont hautement significatifs. Autrement dit, la fréquence cardiaque varie d'un jour expérimental à l'autre; de même, la fréquence cardiaque varie selon le moment de la journée (matin, après-midi). Le troisième résultat nous informe que la fréquence cardiaque, essais CA et essais C confondus, montre une évolution au cours du délai d'inhibition.

L'élément le plus important de ce tableau est l'interaction hautement significative e-t : la fréquence cardiaque varie différemment au cours du délai

FIG.2.8.

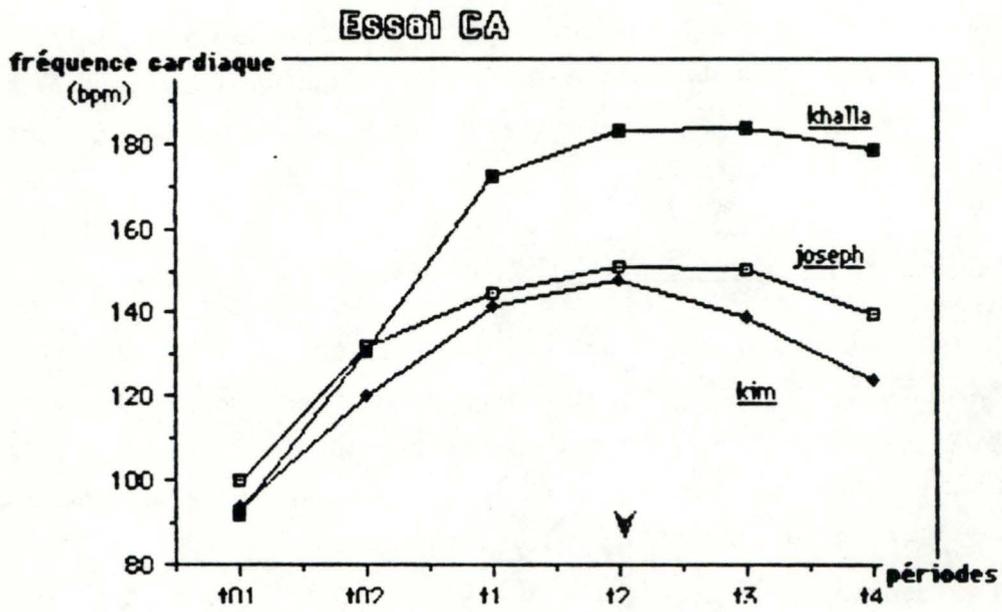


FIG.2.9.

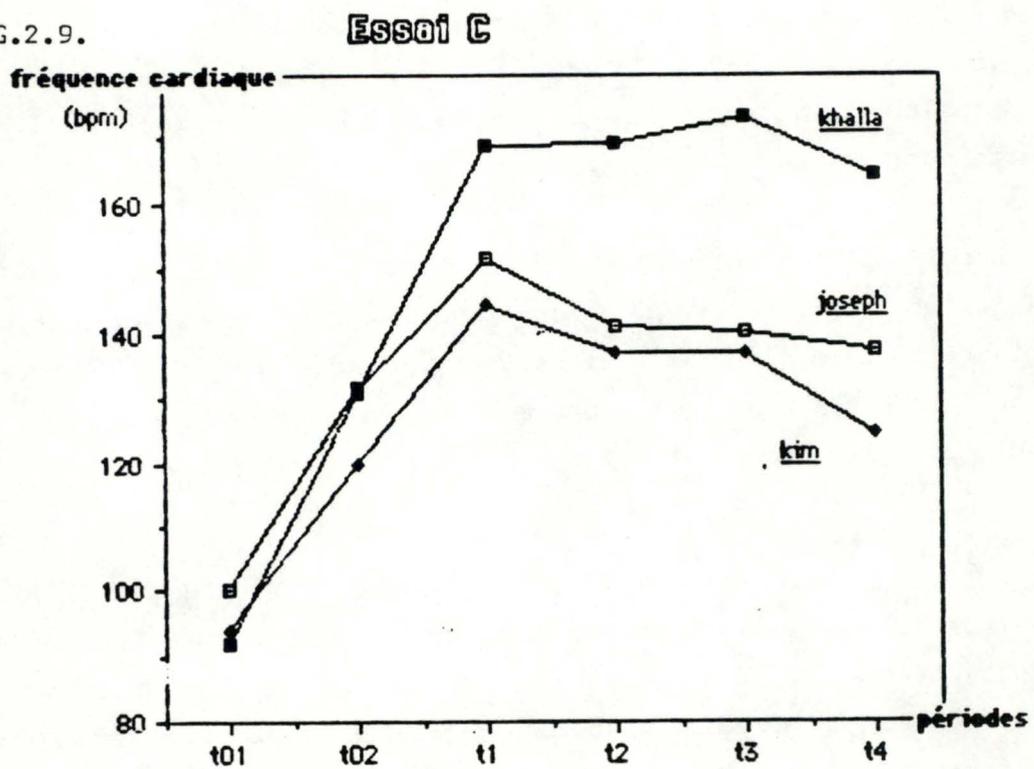


FIG.2.8. et 2.9. : Evolution de la fréquence cardiaque des chiens avant leur entrée en séance et pendant le délai d'inhibition locomotrice.

d'un essai à l'autre. Les critères qui sont significatifs globalement ne viennent pas interférer avec cette relation (aucune autre interaction n'est significative).

+ Kim :

Pour Kim, nous avons obtenu plus de données expérimentales compatibles avec une analyse de la variance (Chaque niveau d'un critère doit contenir le même nombre de données); c'est pourquoi le critère Jour contient 5 niveaux .

Une fois de plus, les critères Jour et période apparaissent globalement hautement significatifs. L'interaction Jour-moment apparaît aussi hautement significative, c'est-à-dire que la différence de la fréquence cardiaque entre le matin et l'après-midi varie d'un jour à l'autre.

L'élément essentiel pour cette étude, l'interaction e-t, ne s'en trouve toutefois pas altéré : l'interaction est hautement significative une fois encore. Comme pour Joseph, le type d'essai semble influencer sur l'évolution de la fréquence cardiaque pendant le délai d'inhibition.

+ Khalla :

Le critère Jour apparaît significatif et l'interaction Jour-moment aussi. Par contre, l'interaction e-t est à la limite de la significativité ($P = 0,0568$!). Nos craintes formulées quant à l'interprétation de l'évolution de la fréquence cardiaque de Khalla se précisent. Ce chien doit donc bien être traité comme cas particulier dans notre étude. Nous reprenons toutefois les résultats de Khalla pour les comparer à ceux des 2 autres chiens afin de confirmer ou infirmer les hypothèses de départ (décélération pour l'essai C, et accélération ou stabilisation de la fréquence cardiaque pour l'essai CA ; voir partie I, B, chapitre 3, §3, p. 42).

La difficulté de mise en évidence de l'interaction e-t semble résulter d'une variabilité importante de la fréquence cardiaque. En effet, si l'on compare les résiduelles des chiens données par l'analyse de la variance (la résiduelle correspond à la variance non attribuée aux critères), on constate que Kim et Joseph ont une résiduelle comparable (respectivement 260,3 et 235,4) alors que Khalla (360,1) possède bien une variabilité plus grande de sa fréquence cardiaque.

Les graphes 2.8. et 2.9. représentent l'évolution de la fréquence cardiaque des chiens avant leur entrée en séance et pendant le délai d'inhibition locomotrice. En plus des périodes précédemment définies (t_1, t_2, t_3 et t_4), nous

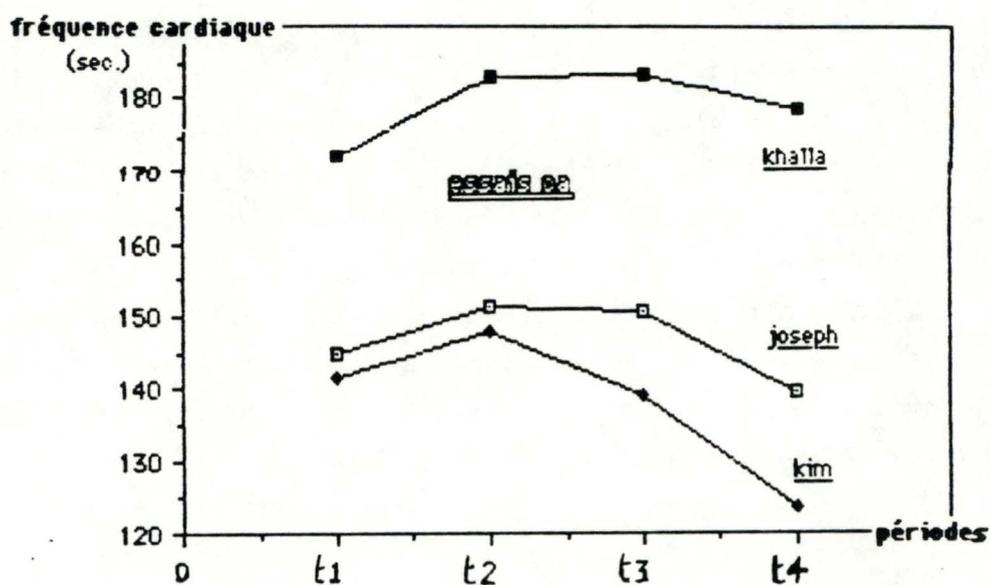


FIG.2.10

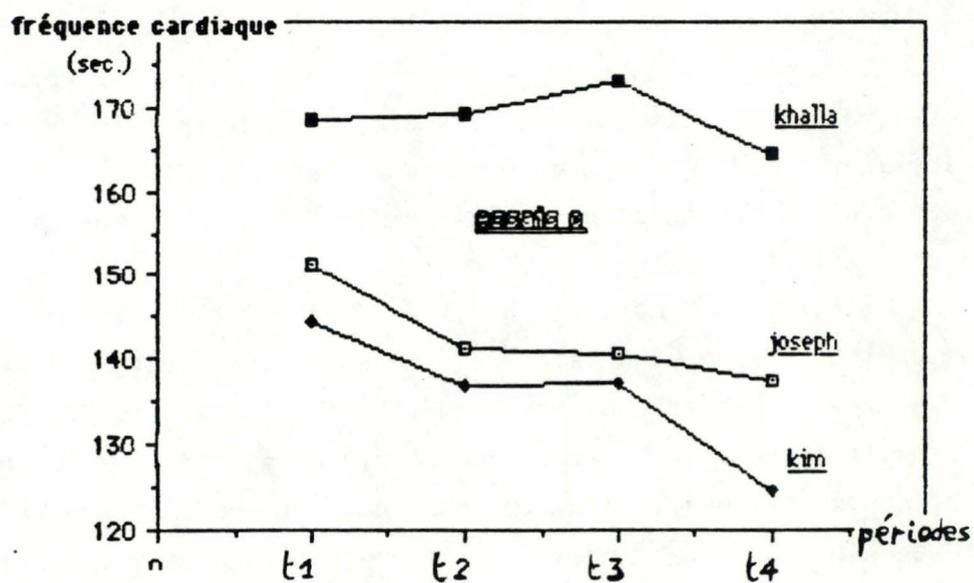
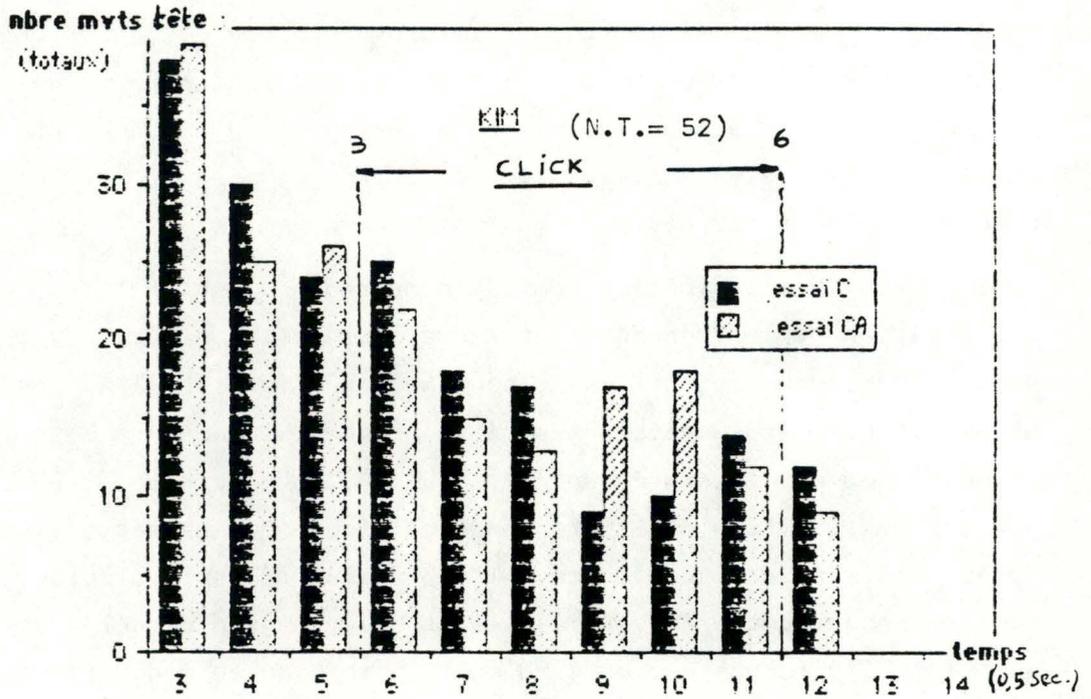


FIG.2.11.

FIG.2.10 et 2.11. : Evolution de la fréquence cardiaque durant le délai d'inhibition locomotrice pour les deux types d'essai.

FIG.2.12.



N.T. : nombre total d'essais.

FIG.2.12. et 2.13. : Evolution du nombre de mouvements de latête lors du délai d'inhibition locomotrice pour les deux types d'essais.

(les chiffres en abscisses correspondent aux numéres des cases du protocole).

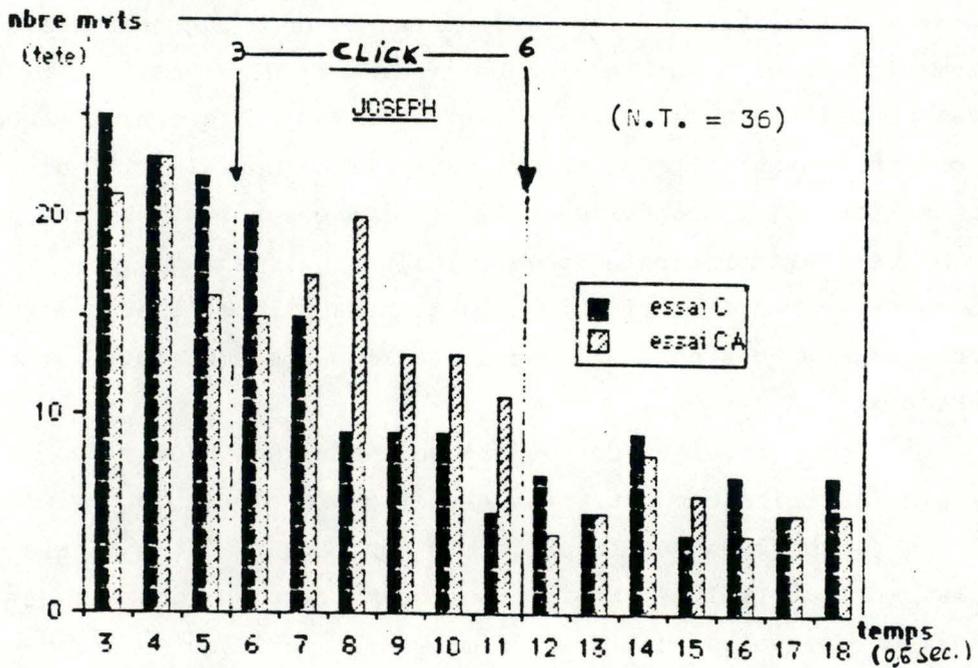


FIG.2.13.

N.T. : nombre total d'essais .

1°) de la récupération après un "exercice" musculaire. Le chien revient du distributeur de renforcements et parcourt après son saut quelques mètres jusqu'à la planche. Ce déplacement doit provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque. Ainsi, le début du délai est caractérisé par une valeur élevée de la fréquence cardiaque (par rapport à celles du chien au repos et avant l'entrée en salle expérimentale). L'immobilité du chien lui permet de récupérer et sa fréquence cardiaque diminue.

2°) de l'inhibition (omission de réponse) qui tendrait à provoquer une décélération de la fréquence cardiaque chez le chien (Obrist, 1967). Nous ne possédons aucun élément pour mettre en exergue l'influence prédominante d'une des deux explications avancées. De même, lorsque le caractère actif de l'inhibition est mis en évidence (essai CA), nous observons, après l'accélération, une décélération de la fréquence cardiaque qui ne s'étale que sur une courte durée (1,5 sec. à 3 sec.). Les valeurs de la fréquence cardiaque en fin de délai sont cependant comparables à celles mesurées en fin de délai pour les essais C. Soit le chien récupère plus tard ou l'inhibition se manifeste après le conflit créé par le stimulus négatif. Ou encore, l'attente du stimulus peut engendrer une diminution de la fréquence cardiaque (Lacey, 1967 ; Johnson & May, 1969 ; Bergeron, 1979 ; Stamps, 1979 ; Dutch, 1983).

2. ANALYSE DES CONDUITES COLLATÉRALES.

Dans les conduites collatérales, nous regroupons l'ensemble des comportements produits sur la planche pendant le délai d'inhibition. Bien que l'étude des conduites collatérales a été menée dans le cadre du mémoire d'Eric Chleide, nous reprenons cette étude pour essayer de corréliser l'évolution de la fréquence cardiaque aux conduites collatérales observées lors des séances d'enregistrement de l'électrocardiogramme. Plusieurs éléments se sont ajoutés à l'environnement expérimental. L'émetteur contenu dans le manteau est relié aux 3 connecteurs femelles par des câbles, ce qui peut induire une modification du comportement du chien sur la planche.

L'observation des sujets en expérience nous a mené à cerner et à privilégier certains comportements plutôt que d'autres, et ce pour chaque chien.

Rappelons que le protocole expérimental (2ème partie, chapitre 2, p.58) 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.

avons ajouté sur ces graphes 2 points en abscisse :

t01 = fréquence cardiaque du chien au repos.

t02 = fréquence cardiaque du chien avant l'entrée dans le local.

Ces deux points nous permettent de mettre en évidence l'importance du réflexe conditionné raccourci ; la fréquence cardiaque augmente fortement avant que le chien n'entre en séance expérimentale. L'environnement et la procédure expérimentale jouent aussi un rôle important sur les réactions physiologiques du chien et peuvent en partie expliquer l'augmentation de la fréquence cardiaque (Anderson et Brady, 1972).

Les fig. 2.10. et 2.11. ne reprennent l'évolution de la fréquence cardiaque que pour le délai d'inhibition locomotrice.

Lors des essais CA, la fréquence cardiaque augmente pour tous les chiens au moment de la délivrance du click aléatoire (période t2), se stabilise et regresse en fin de délai (période t4). Du point de vue individuel, Joseph semble plus sensible au stimulus négatif (click aléatoire) que Kim: la fréquence cardiaque de Joseph reste à une valeur élevée pendant 2 périodes (t2 et t3), tandis que celle de Kim est en diminution dès la période t3.

Lors des essais C, Kim et Joseph (les deux chiens qui ont l'interaction e-t significative) montrent une diminution de leur fréquence cardiaque, principalement de la période t1 à la période t2 pour Joseph et échelonnée en 2 étapes pour Kim (des périodes t1 à t2 et t3 à t4). L'évolution de la fréquence cardiaque de Khalla est différente. Elle reste stable, augmente et ensuite diminue. Nous rappelons que ce chien ne présente pas une interaction e-t significative; nous essayons d'expliquer l'évolution particulière de sa fréquence cardiaque par l'analyse des conduites collatérales (paragraphe 2, p.75).

Le seul élément qui différencie les 2 types d'essai est le click aléatoire et sa délivrance correspond à la période t2. Il semble donc que le click aléatoire soit responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque observée chez nos chiens pour cette période. Lors d'un essai CA, le click aléatoire (ou stimulus négatif) oblige le chien à augmenter le contrôle de son comportement (mise en évidence du caractère actif de l'inhibition) ce qui se manifeste de façon interne (la fréquence cardiaque, par exemple) et aussi de façon externe (les conduites collatérales). L'augmentation de la fréquence cardiaque peut provenir du caractère conflictuel du stimulus négatif (Ubrist et Webb, 1969) ; le chien se trouve face à une alternative : répondre ou attendre.

Dans les essais C, nous observons une décélération de la fréquence cardiaque (pour les chiens à interaction e-t significative). Elle peut provenir de 2 causes principales :

+ Kim :

Kim, pendant la première seconde du délai, se déplace sur la planche (rotation ou déplacement latéral du corps), puis il adopte une posture parallèle avant. Ce chien n'aboie pas sur la planche. Il exécute principalement des mouvements de tête (mouvements latéraux et verticaux) et il se lèche souvent.

L'analyse de la position du chien sur la planche montre que Kim se déplace et se positionne durant la première seconde (position parallèle avant). Le chien adopte cette position jusqu'à la fin du délai.

L'étude des mouvements de tête s'avère intéressante. On ne note aucune séquence particulière, mais il semble que les mouvements de la tête diminuent à l'approche de la fin du délai (fig.2.12.). Dès la fin de la 6ème seconde, plus aucun mouvement n'est observé pour les deux types d'essai. (Les deux premières demi-secondes ne sont pas représentées sur la fig. vu le lien des mouvements de la tête lors de cette période avec le positionnement du chien sur la planche).

En ce qui concerne le click aléatoire, on enregistre une augmentation des mouvements de tête de la 4ème à la 5ème seconde ; le reste du délai, le nombre de mouvements de tête enregistrés est semblable pour les deux types d'essai. L'augmentation peut être interprétée comme provenant d'une orientation au stimulus négatif.

L'évolution des mouvements de tête semble expliquer celle de la fréquence cardiaque pour Kim (modèle cardio-somatique). A la décélération de la fréquence cardiaque observée pour les essais C correspond une diminution des mouvements de tête. L'augmentation de la fréquence cardiaque en essai CA est parallèle à un accroissement des mouvements observés de la 4ème à la 5ème seconde. La diminution rapide de la fréquence cardiaque qui suit cette augmentation est corrélée, elle aussi, aux mouvements qui diminuent tout aussi rapidement (absents dès la fin de la 6ème seconde).

+ Joseph :

Tout comme Kim, Joseph manifeste une seule conduite collatérale significative, qui consiste en des mouvements de tête. Il n'aboie jamais. Le plus souvent, il occupe une position oblique avant.

La fig.2.13. montre les mouvements de tête quantitativement observés pendant le délai d'inhibition locomotrice. Bien que la répartition soit hétérogène, les mouvements semblent plus nombreux dans la première moitié du délai ; témoignant peut-être de l'attention plus importante à l'approche du stimulus positif. On remarque aussi une hausse de l'activité entre la 3ème et la 6ème sec. pour les essais CA. Cette augmentation témoigne du caractère actif de l'inhibition.

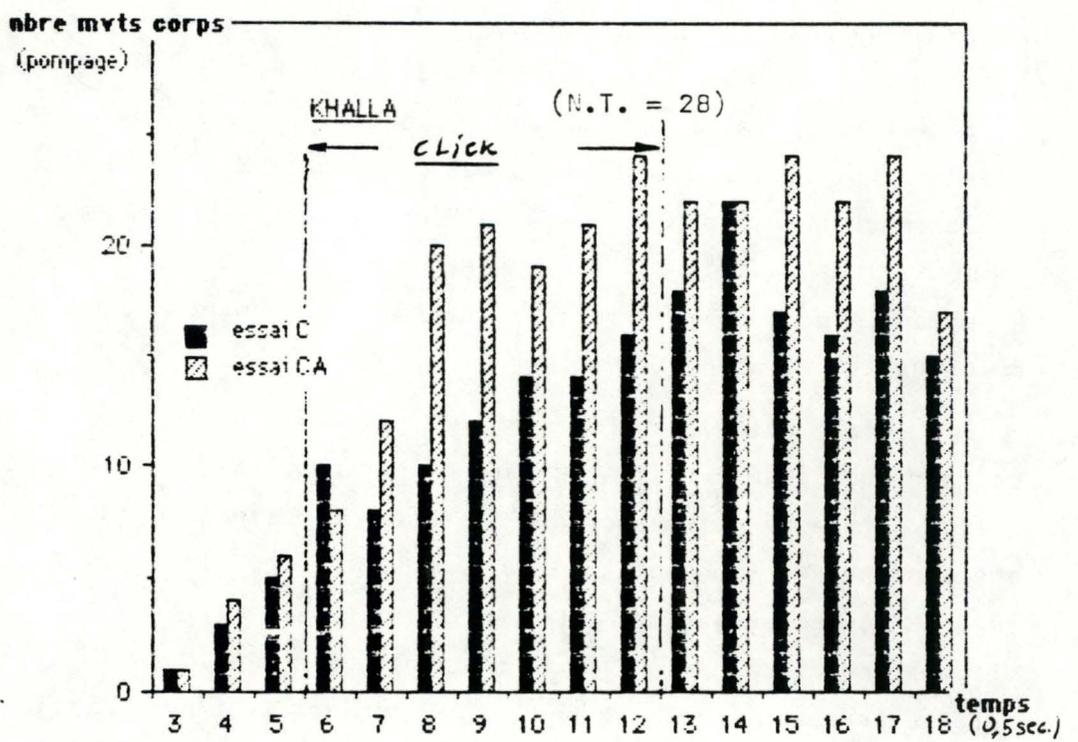


FIG.2.14.

FIG.2.14. : Evolution du nombre de mouvements du corps lors du délai d'inhibition pour les deux types d'essai(Khalla).

(les chiffres en abscisse correspondent aux numéros des cases du protocole).

N.T. : nombre total d'essais.

Encore une fois, l'évolution de la fréquence cardiaque est bien corrélée aux conduites collatérales. Joseph montre une augmentation des mouvements de la tête, pour les essais CA, pendant une période plus longue que pour Kim. Elle semble responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque observée lors des essais CA et de la durée accrue de cette augmentation par rapport à celle de Kim (voir fig.2.10). Joseph semble réagir plus au stimulus négatif que Kim, que ce soit de façon interne (fréquence cardiaque) ou externe (mouvements). L'explication de cette variation interindividuelle réside peut-être dans l'histoire expérimentale antérieure particulière de Joseph, mais le nombre restreint de sujets étudiés ne permet pas de vérifier cette hypothèse.

+ Khalla :

Khalla est un chien très actif sur planche. Il aboie souvent en fin de délai d'inhibition locomotrice. Il se positionne, comme les deux autres chiens, pendant la première seconde du délai d'inhibition. Il adopte souvent une position parallèle avant.

Les mouvements les plus nombreux chez Khalla sont les pompages, 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 secondes. Par contre, les pompages sont d'autant plus nombreux qu'on approche de la fin du délai (cfr. fig.2.14.).

A partir de la 4ème seconde, l'activité (pompages) augmente pour les deux types d'essais, mais l'activité des essais CA se maintient à un niveau plus élevé que celle des essais C jusqu'à la fin du délai.

Ces pompages, qui semblent jouer un rôle dans la décharge d'excitation (Chleide Eric, mémoire 1986), nous posent des problèmes. Ces mouvements importants engendrent une hausse de la fréquence cardiaque et semblent être la cause de l'évolution particulière de la fréquence cardiaque de Khalla lors du délai d'inhibition (fig.2.10 et 2.11); d'une part, la décélération normalement attendue pour les essais C n'a pas lieu et, d'autre part, la fréquence cardiaque reste élevée pendant tout le délai pour les essais CA. Ainsi, nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence significative entre l'évolution de la fréquence cardiaque pour les 2 types d'essais (interaction e-t non significative).

Malgré la perturbation des schémas attendus, la fréquence cardiaque est bien corrélée aux mouvements du corps. Lors des essais C, la stabilisation et l'augmentation de la fréquence cardiaque s'explique par l'accroissement des mouvements observés jusqu'à la 7ème seconde. La diminution apparaissant pour la période t4 semble provenir d'une fréquence de mouvements moindre pour la fin du

délai. L'augmentation croissante des pompages durant le délai d'inhibition en essai CA semble expliquer l'accroissement de la fréquence cardiaque et sa stabilisation observée lors de l'analyse fournie au §1 .

En conclusion, cette étude de corrélats électrocardiographiques de l'inhibition montre que l'évolution de la fréquence cardiaque de nos chiens durant le délai d'inhibition semble être bien corrélée aux mouvements effectués sur planche. A l'augmentation de la fréquence cardiaque observée en essai CA, correspond un accroissement de la fréquence des mouvements pour chaque chien. De même, la diminution de la fréquence cardiaque apparaissant lors des essais C peut être expliquée par diminution de la fréquence des mouvements au cours du délai. Les différences inter-individuelles concernant l'évolution de la fréquence cardiaque sont aussi explicables par la variabilité individuelle des mouvements observés durant les 9 secondes de maintien sur planche (conduites collatérales).

L'augmentation de la fréquence cardiaque observée en essai CA ne peut provenir que du click aléatoire qui semble engendrer un conflit comportemental chez le chien (répondre ou attendre)(Webb,Obrist, 1967) et favoriser l'expression du caractère actif de l'inhibition (augmentation des conduites collatérales, mémoire Chleice Eric, 1986).

Les essais C sont caractérisés par une diminution de la fréquence cardiaque pendant le délai d'inhibition. Elle peut être attribuée à la récupération du chien après le déplacement au distributeur et à l'inhibition locomotrice imposée pendant les 9 secondes (omission de réponse, Obrist, 1967) ou encore à l'attente du stimulus (Lacey, 1967 ; Johnson & May, 1969; Bergeron,1979 ; Stamps, 1979 ; Dutch,1983).

La corrélation existant entre les mouvements du chien et sa fréquence cardiaque n'implique cependant pas un lien exclusif entre le paramètre physiologique et les paramètres comportementaux. En effet, le réflexe conditionné raccourci semble influencer la fréquence cardiaque lors de cette étude, corroborant ainsi l'étude d'Anderson et Brady (1972). Des variables comme le jour et le moment de la journée influencent aussi la fréquence cardiaque dans son évolution lors des expériences menées.

CONCLUSIONS

GENERALES.

Au terme de notre analyse expérimentale, il convient de restituer la démarche intellectuelle qui nous a conduit à mettre en oeuvre de telles expériences et de mesurer l'impact de nos résultats sur les hypothèses formulées dans la partie théorique.

Nous avons d'abord défini le concept d'inhibition comme processus fondamental dans l'organisation nerveuse centrale. L'étude de l'inhibition comportementale requiert des modèles complexes de conditionnement élaborés en psychologie expérimentale. Parmi ceux-ci, les programmes DRL (renforcements de lents débits de réponses) imposent à l'animal une inhibition du comportement conjuguée à une régulation temporelle. Les 2 processus (inhibition-régulation temporelle) interagissent au sein du modèle utilisé dans notre étude. Ce modèle consiste en une dissociation spatiale et temporelle du comportement. Le chien doit se maintenir en un endroit déterminé (la planche) pendant 9 secondes au terme desquelles un stimulus sonore lui est présenté. Toute réponse à ce stimulus est renforcée (stimulus excitateur). Aléatoirement d'un essai à l'autre, le même stimulus est proposé à l'animal entre la 3ème et la 6ème seconde du délai d'inhibition. Toute réponse à ce stimulus inhibiteur est non renforcée. Le caractère aléatoire de la délivrance du stimulus impose une régulation temporelle. De plus, il permet l'émergence d'une inhibition comportementale observable dans l'attente. Les comportements médiateurs de cette restriction motrice (conduites collatérales) sont à distinguer des comportements apparaissant lors de la phase d'excitation (conduites adjacentes).

La psychopharmacologie utilise les techniques de conditionnement comme "outils" d'analyse des effets des substances médicamenteuses, au plan comportemental. A ce niveau, notre modèle a une double valeur. Pour certains aspects, le choix du chien comme sujet d'expérience autorise des extrapolations moins larges et moins dangereuses pour l'homme que celles réalisées entre le rat et l'homme. A cette valeur de prévision, s'ajoute celle de complément au screening pré-clinique. La multiplicité des paramètres investigués en une séance permet d'inventorier le mieux possible les comportements complexes de l'animal, susceptibles de modification sous l'action du produit étudié.

La première partie de notre travail consiste à tester la sensibilité du modèle par la mise en évidence de différences d'ordres intra- et inter-individuel quant à la réaction des sujets à un neuroleptique atypique (clozapine) dans un programme de stress engendré par stimulation électrique plantaire.

En tant qu'antipsychotique, la clozapine se révèle active dans le traitement des syndromes comme la schizophrénie. Au contraire des autres neuroleptiques, elle ne semble pas engendrer des effets secondaires au niveau du système extrapyramidal, ce qui lui confère un intérêt particulier. De plus, des propriétés anxiolytiques lui sont attribuées.

Cette étude comporte trois phases de cinq jours séparées par une semaine de stabilisation de la performance. Une alternance de séance "avec clozapine" et de séance placebo compose chaque phase. Nous obtenons une dégradation de la performance pour 3 de nos 4 chiens dès la première semaine (1ère phase), mais avec une variabilité individuelle importante. La clozapine ne favorise chez aucun chien une résistance au stress, au contraire elle provoque une perturbation supplémentaire. Les sujets développent rapidement une tolérance au produit et/ou une habitude au stress. Ces deux phénomènes apparaissent dès la fin de la première phase.

Les mécanismes complexes impliqués dans notre modèle doivent engendrer des modifications physiologiques mesurables. L'électrocardiographie nous fournit un moyen d'investigation des modifications de l'activité cardiaque. Le contrôle de celle-ci et plus particulièrement celui de la fréquence cardiaque inclut des systèmes complexes intégrant certains paramètres environnementaux et comportementaux (expectation, motivation,...).

Dans la littérature, plusieurs modèles théoriques tentent de corréler les variations de la fréquence cardiaque au comportement à travers différents programmes de conditionnement tels que des tâches d'évitement, de temps de réaction, d'estimation temporelle ou encore des tâches aversives. Selon le modèle de Brady (1969), la fréquence cardiaque est un index biologique de la réponse "émotionnelle" à un conditionnement. Pour Lacey et son modèle afférent (1967), les modifications de l'interaction de l'organisme avec les éléments de l'environnement modulent les variations de la fréquence cardiaque. Pour Obrist et

Webb (1970), la fréquence cardiaque reflète les changements au niveau de l'activité somatique (modèle cardio-somatique). Les résultats obtenus lors d'études de différentes tâches de conditionnement chez diverses espèces et surtout celles menées sur l'espèce canine nous ont amenés à formuler plusieurs hypothèses concernant les corrélats possibles de notre modèle. Lors d'essais sans stimulus négatif, la fréquence cardiaque devrait décroître pendant le délai d'inhibition (l'inhibition de comportement semble engendrer une diminution cardiaque, Obrist, 1967); le caractère conflictuel du stimulus négatif peut engendrer une augmentation de la fréquence cardiaque lors des essais contenant ce stimulus négatif.

La deuxième partie de notre travail tente de mettre en évidence une corrélation physiologique (électrocardiographique) des processus comportementaux mis en oeuvre lors de la régulation temporelle et de l'inhibition. Notre méthode consiste à enregistrer l'ECG des chiens lors des 9 secondes d'inhibition locomotrice et d'en déduire la fréquence cardiaque. Les essais comprenant un stimulus inhibiteur sont caractérisés par une augmentation de la fréquence cardiaque, alors que les chiens montrent une décélération cardiaque lors des essais sans stimuli inhibiteurs. L'augmentation de la fréquence cardiaque ne peut être rapportée qu'au click aléatoire (stimulus inhibiteur) qui semble créer un conflit comportemental chez le chien. Nous interprétons la décélération de la fréquence cardiaque apparaissant lors des essais sans stimuli inhibiteur comme le reflet de l'inhibition locomotrice et/ou de la récupération physiologique du chien après la visite au distributeur, ou encore de l'attente du stimulus positif. Durant le délai d'inhibition, l'étude des conduites collatérales révèle une corrélation importante entre la fréquence cardiaque et l'activité musculaire, ce qui semble corroborer le modèle cardio-somatique (Obrist, Webb, 1970).

Dans les 2 types d'essai, les chiens montrent une décélération cardiaque vers la fin du délai, plus exactement entre la 6ème et la 9ème seconde pour les essais avec stimuli négatifs (période faisant suite au stimulus inhibiteur). Cette observation se rapproche de l'hypothèse de Lacey qui affirme que, lorsque le sujet porte son attention sur l'environnement en attente d'un événement, sa fréquence cardiaque diminue. D'autres paramètres indépendants du comportement révèlent une certaine importance. Ainsi, par exemple, le réflexe conditionné raccourci (influence du contexte expérimental sur l'individu) influence fortement la fréquence cardiaque.

Ce travail , réalisé dans le cadre d'une étude menée au Département de Psychologie, offre plusieurs possibilités d'investigations supplémentaires. L'augmentation du nombre de produits testés (autres neuroleptiques ou substances appartenant à une autre famille, expérience en cours) permettrait de confirmer l'intérêt de ce modèle dans une approche pré-clinique. Les études de corrélats électrocardiographiques menées sur le programme initial de conditionnement pourront permettre l'analyse des modifications cardiaques produites par les substances étudiées.

BIBLIOGRAPHIE .

- ABEL.E.L., Drug and behavior : a primer in neuropsychopharmacology, John Wiley and Sons, 1974.
- ANDEN.E.L., Effects of clozapine on turn-over of dopamine in striatum and in the limbic system, J. of Pharmacy and Pharmacology, 1973, vol 25, 346-348.
- ANDERSEN.A.C., SCHALM.D.W., The cardiovascular system in ANDERSEN.A.C. : The beagle as a experimental dog, Ames, Iowa University Press, 1970, 232-261.
- ANDERSON.D.E., BRADY.J.V., Differential preparatory cardiovascular responses to aversive and appetitive behavioral conditioning, Conditioning Reflex, 1972, vol 7, 2 , 88-96.
- ANDREASSI.J.L., WHALEN.P.M., Some physiological correlates of learning and over learning, Psychophysiology, 1967, vol 3, 4 , 406-413.
- BAN.T., Psychopharmacology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1969.
- BARRY.R.G., MALTZMAN.I., Heart rate is not an orienting reflex : Heart rate acceleration is not a defensive reflex, Pavlovian J. of Biological Sciences, 1986, vol 20, 1 , 15-28.
- BARTHOLINI.G., Differential effect of neuroleptic drugs on dopamine turn-over in the extrapyramidal and limbic system, J. of Pharmacology, 1976, 426-433.
- BERGERON.J., Effect of motivation on the relationship between heart rate and sensory-motor activity, Canadian J. of Psychology, 1979, vol 33, 1 , 57-63.
- BIAZZI.A., FREGNAN.G.B., Behavioral, anti-dopaminergic, prohypnotic effects of neuroleptic during and after prolonged treatment in Long term effects of neuroleptics, Adv. Biochem. Psychopharmacol., vol 24, edited by Cattabeni et al. Raven Press, New-York, 1980.
- 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, J. of the Exp. Ana. of Beh., 1984, vol 42, 3 , 511-522.

- BRENER.J., PHILLIPS.K., CONNALLY.S., Energy expenditure, heart rate and ambulation during shock avoidance conditioning of heart rate increases and ambulation in freely-moving rats, *Psychophysiology*; 1980, vol 17, 1 , 64-74.
- BURKI.H.R., RUCH.W., Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and nor-adrenaline in the brain of rats, *European J. of Pharmacology*, 1974, 27 , 180-190.
- CANON.G.J., LIPPA.A., Use of DRL in differentiating anxiolytic and neuroleptic properties of CNS drugs, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol 6, 1977, 591-593.
- CANON.G.J., A comparison of clozapine, chlorpromazine and thioridazine upon DRL performance in squirrel monkey, *Psychopharmacology*, 1979, 64 , 55-60.
- CARTY.M.C., Cardiovascular responses to acute footshock stress in adult and aged Fisher 344 male rats, *Neurobiology of Aging*, 1985, vol 6, 1 , 47-50.
- CHANCE.P., *Learning and behavior*, Wardworth Publishing Compagny Inc., Belmont, California, 1979.
- CHOUINARD.G., Clozapine in traetment of newly admitted schizophrenic patients : a pilot study, *J. of Pharmacology*, 1976, vol 16, 289-297.
- CHUNG.E.K., *Fundamentals of electrocardiography*, University Park Press, Baltimore, 1984.
- COHEN.M., Effects of orally administred psychotropic drugs on dog conditioned avoidance responses, *Arch. Internes 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 , 176-183.
- DOEHRING.D.G., HELMER.J.E., FULLER.E.A., Physiological responses associated with time estimation in human operant situation, *The Psychological Record*, vol 14, 1964, 335-362.
- DOUGLAS.R.J., Pavlovian conditioning and the brain, in Boakes & Halliday, eds, *Inhibition and learning*, New-York, Pergamon Press, 1972, 529-550.

- DUTCH.J., REDMAN.S., Tonic and phasic changes in interbeat interval and EEG transit time during the foreperiod of a reaction time, *Physiological Psychology*, 1983, vol 11, 2, 130-134.
- EKBLOM.B., HAGGSTROM.J.E., Clozapine(leponex) compared with chlorpromazine : a double blind evaluation of pharmacological and clinical properties, *Current Therapeutic Research*, 1974, vol 15, 9, 945-957
- ELLIOTT.R., The significance of heart rate for behavior : a critique of Lacey's hypothesis, *J. of Personality and Social Psychology*, 1972, vol 22, 3, 398-409.
- ELLEN.P., AITKEN.J.R., WILLIAM.C., Absence of temporal discrimination following septal lesions, *Psychonomic Science*, 1971, 22, 3, 129-131.
- ENGEL.B.T., SCHNEIDERMAN.N., Operant conditioning and the modulation of cardiovascular function, *Annual Review of Physiology*, 1984, vol 46, 199-210.
- FORD.H.E., FOWLER.S.C., NAIL.G.L., Effects of clozapine and chlorpromazine upon operant responses measures in rats, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1979, vol 11, 2, 239-241.
- FRAISE.F., et al, *Du temps biologique au temps psychologique*, Presses universitaires de France, 1979.
- GARDNER., SEEGER., Neurobehavioral evidence for mesolimbic specificity of action by clozapine : studies using electrical intracranial self stimulation, *Biological Psychiatry*, vol 18, 1983, 12, 1357-1362
- GAUCH.R., MICHAELIS.W., The metabolism of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5 H-dibenzo (b,e) (1,4) diazepine (clozapine) in mice, dogs and human subjects, *Farmaco Ed. Prat.*, 1971, vol 26, 667-681.
- GERLACH.J., KOPPELBUS.P., Clozapine and haloperidol in a single-blind crossover trial : therapeutic and biochemical aspects in treatment of schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 1974, vol 50, 410-424.
- GIURGEA.C., *Bases théoriques et expérimentales de la psychopharmacologie*, Cours et Documents de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education, Ciaco Editeur, 1985.

- GDAS.J.A., BCSTON.J.E., Discriminative stimulus properties of clozapine and chlorpromazine, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1978, vol 18, 235-242.
- GRIGNOLO.A., KOEPKE.J.P., OBRIST.P.A., heart rate , renal function and blood pressure during exercise and avoidance in dogs, *American J. of Physiology*, 1982, vol 242, 5 ,482-490.
- HADDAD.G.G., JENG.H.G., LEE.S.H., LAI.T.L., Rythmic variation in R-R interval during sleep and wakefulness in puppies and dogs, *American J. of Physiology*, 1984, vol 247, H67-H73.
- HAGEMAN.G.R., NEELY.B.H., URTHALER.F., Cardiac autonomic efferent activity during baroreflex in puppies and adult dogs, *American J. of Physiology*, 1986, vol 20, H443-H447.
- HAROLD.J.J., MAY.J.R., Phasic heart rate changes in reaction time and time estimation, *Psychophysiology*, 1969, vol 6, 3 , 351-358.
- HAUBRICH.D.R., WANG.P.F.L., Acetylcholine synthesis in rat brain : dissimilar effects of clozapine and chlorpromazine, *Life Sciences*, vol 17, 5 ;1975, 739-748.
- HAWKES.G.R., Autonomic effects on estimates of time : evidence for a physiological correlates of temporal experience, *The J. of Psychology*, 1962, vol 53, 183-191.
- HUNZICKER.F., FISHER.R., Neuroleptic piperazinyll derivates of 10 H-thieno (3,2-C)(1), benzazepines and 4 H-thieno (2,3-C)(1) benzazepines, *Eur. J. Med. Chemica Therapeutica*, 1981, vol 16, 5 , 391-398.
- IVERSEN.L.L., IVERSEN.S.D., SNYDER.S.H., *Handbook of Psychopharmacology*, vol 7 and vol8, Plenum Press, New-York and London, 1977.
- JENNINGS.J.R., SCHROT.J., NOOD.C.C., Cardiovascular resonses pattern during choice reaction time, *Physiological Psychology*, 1980, vol 8, 1 ; 130-136.
- KOVACIC.B., RUFFING.D., Effects of neuroleptics and of potential new antipsychotic agents (MJ13859-1 and MJ13980-1) on monkey model of tardative dyskinesie, *J. Neural Transmission*, 1986, vol 65, 37-49.
- KOSTARCZYK.E., FONDBERG.E., Heart rate mechanisms in instrumental conditioning reinforced by petting in dogs, *Physiology and Behavior*, 1982, vol 28, 11 , 27-30.

- LABORIT.H., L'inhibition de l'action, Masson, Paris New-York Barcelone Milan, 1981.
- LAWLER.J.E., OBRIST.P.A., LAWLER.K.A., Cardiovascular function during pre-avoidance, avoidance and post-avoidance in dogs, Psychophysiology, 1975, vol 12, 1, 4-11.
- LINDT.S., LAUENER.H., EICHENBERGER.E., The toxicology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5 H-dibenzo (b,e)(1,4) diazepine (clozapine), Farmaco Ed. Prat., 1971, vol 26, 585-602.
- LIVANOV.M.N., SHULGINA.G.I., Neurophysiological mechanisms of internal inhibition, Pavlovian J. of Biological Sciences, 1983, 18, 6-11.
- MACAR.F., Le temps, Perspectives psychophysologiques, Bruxelles, Mardaga, 1980
- MACKINTOSH.I.C., DURMEHL.I.C.? VAN GELDER.A.L., Blood volume, heart rate, and left ventricular ejection fraction changes in dogs before and after exercises during endurance training, American J. of Veterinary Research, 1983, vol 44, 10, 1960-1962.
- MARTIN.I., VENABLES.P.H., Measurement, quantification and analysis of cardiac activity, Part 3, in Techniques in Psychophysiology, Willey, 1980.
- MARTIN.L.T., ALBERTS.J.R., Associative learning in neonatal rats revealed by cardiac responses patterns, J. of Comparative and Physiological Psychology, 1982, vol 96, 4, 668-675.
- NEWTON.J.E., et al, Correlation of normality and nervousness with cardiovascular functions in pointer dogs, Pavlov J. of Biological Sciences, 1976, vol 11, 2, 105-120.
- NEWTON.J.E.O., et al; The prediction of abnormal behavior from autonomic indices in dogs, The J. of Nervous and Mental Disease, 1978, vol 166 9, 335-341.
- NAGASAKA.T., HIRATA.K., SHIBATA.H., SUGANO.Y., Metabolic and cardiovascular changes during physical restraint in rats, Japanese J. of Physiology, 1980, vol 30, 799-803.

- CRIST.F.A., WEBB.R.A., Heart rate during conditioning in dogs : relationship to somato-motor activity, Psychology, 1967, vol 4, 1 , 7-34.
- CRIST.F.A., The cardiovascular behavioral interaction as it appear today, Psychophysiology, vol 13, 1976, 95-107.
- POUR LA SCIENCE BIBLIOTHEQUE, Le cerveau, Diffusion Belin, Paris, 1984.
- POULSEN.U.J., et al, Tolerability and therapeutic effect of clozapine, Acta Psychiatry Scandinavia, 1985, vol 71, 176-185.
- PRESS.J.B., HOFFMAN.C.M., 10-(alkylamino)- 4H-thieno(3,4-6)(1,5 benzodiazepines a novel class of potential neuroleptic agents, J. of Medical chemistry, 1979, vol 22, 6 , 725-731.
- PUNCH.J.C., KING.M.G., MATTYAS.T.A., ECG-T wave amplitude, muscle tension and heart rate concomittants of conditioned suppression, Physiological Psychology, 1976, vol 4,3, 294-302.
- RICHELLE.M., Le conditionnement operant, Actualités pédagogiques et Psychologique, Delachaux et Niestlé, 2ème édition, 1973.
- RICHELLE.M., LEJEUNE.H., Time in animal behavior, Pergamon Press, 1980.
- SCHAEFFER.C.G., GILLIAND.A.R., The relation of time estimation to certain physiological changes, J. of Experimental Psychology, 1938, vol 23, 5 , 545-552.
- SCOTT.J.P., FULLER.J.L., Dog behavior : The genetic basis, University of Chicago Press, 1965.
- SIMPSON.G.H., Clozapine plasma levels and convulsions, American J. of Psychiatry, 1978, vol 135, 1 , 99-100.
- SNAPPER.A.G., SCHOENFELD.W.N., FERRARO.D.P., LOCKE.B., Cardiac rate of the rat under a DRL and a non contingent temporal schedule of reinforcement, Psychological Reports? 1965, vol 17, 543-552.
- SOMSEN.R.J.M., VAN DER MOLEN.M.W., ORLEBEKE.J.F., Phasic heart rate in reaction time, shock avoidance, and unavoidance shock tasks : Are hypothetical generalizations about S1-S2 tasks justified?, Psychophysiology, 1983, vol 20, 1 , 88-94.

- SOUTO.M., MONTI.J.M., ALTIER.H., Effects of clozapine on the activity of central dopaminergic and noradrenergic neurons, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1978, vol 10, 5-8.
- SPEALMAN.R.D, KATZ.J.L, Some effects of clozapine on punished responding by mice and squirrel monkey, *J. of Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 212, 415-440.
- SPEALMAN.R.D., et al, Behavioral effects of clozapine ; comparison with thioridazine, chlorpromazine, haloperidol and chlordiazepoxide in squirrel monkey, *J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics*, 1983, vol 224, 1 , 127-134.
- STAMM S.L.E., FEHR.L.A., LEWIS.R.A., Differential effects of state and trait anxiety on heart rate responses and reaction time, *Biological Psychology*, 1979, 8 , 265-272.
- SUTTERE.J.R., OBRIST.P.A., Heart rate and general activity alterations of dogs during several aversive conditioning procedures, *J. of Comparative and Physiological Psychology*, 1972, vol 80, 2, 314-326.
- THILLEY.L.F., Basic canine and feline electrocardiography, *Canadian Veterinary Journal*, 1981, vol 2, 1 , 23-25.
- TOMAS DE PAULIS, BETTS.C.R., Synthesis of clozapine analogues and their affinity for clozapine and spiroperidol binding sites in rat brain, *J. of Medical Chemistry*, vol 24, 1981, 9 , 1021-1026.
- WARBURTON.D.M., The cholinergic control of internal inhibition, in : Boakes.R.A and Halliday.M.S.(eds) *Inhibition and learning*, Oxford, Pergamon Press, 1972, 431-460.
- WARBURTON.D.M., *Brain, behavior and drugs : introduction to the neurochemistry of behavior*, John Wiley and Sons, 1975.
- WARBURTON.D.M., Stimulus selection and behavioral inhibition, Inversen.L.L. , Iversen.S.D., Snyder.S.H., *Handbook of Psychopharmacology (8)*, New-York London, Plenum Press, 1977, 385-431.
- WEBB.R.A., OBRIST.P.A., Heart rate change during complex operant performance in dog, *Proceeding of the 75th Annual Convention of American Psychological Association*, 1967, vol 3, 137-138.

WEINBERG.C.R., PFEIFER.M.A., Improved method for mesuring heart rate variability : Assesment of cardiac autonomic function, Biometrics, 1984, 855-861.

WENZEL.B.M., Changes in heart rate associated with responses based on positive and negative reinforcement, J. of Comparative and Physiological Psychology, vol 54, 6 , 1961, 638-644.

ANNEXES

ANNEXE 1

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.

ANNEXE 2

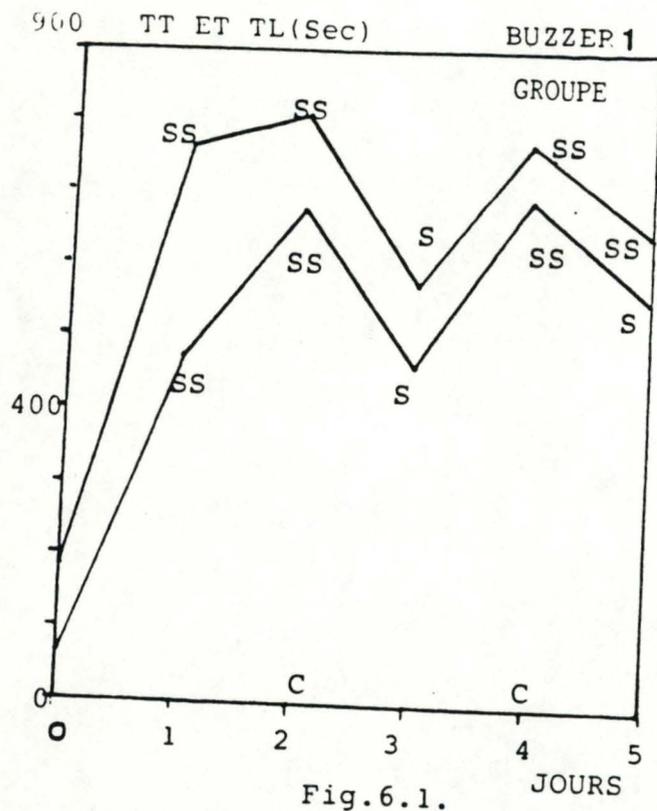


Fig.6.1.

Fig. 6.1.: Evolution des temps totaux et libres pour les 5 jours de la 1^{ère} phase buzzer. (C = séance avec clozapine).

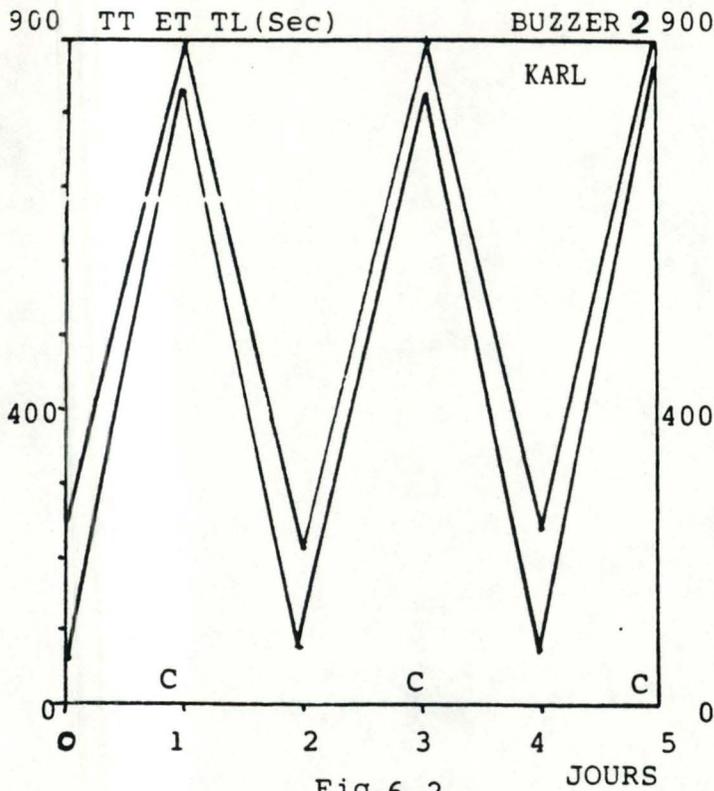


Fig.6.2.

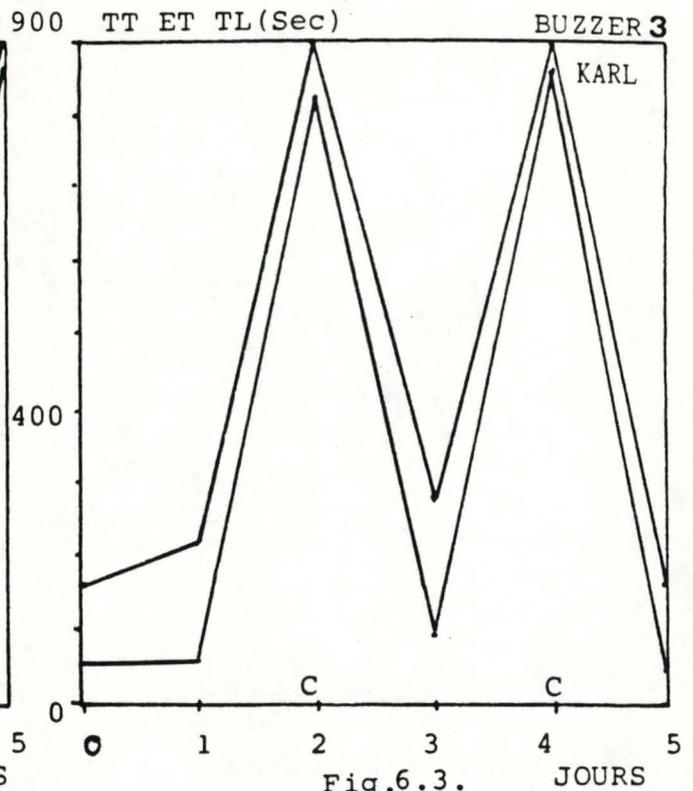


Fig.6.3.

Fig. 6.2. à 6.5.: Evolution des temps totaux et libres pour la 2^{ème} et 3^{ème} phase buzzer. (C = séance avec clozapine).

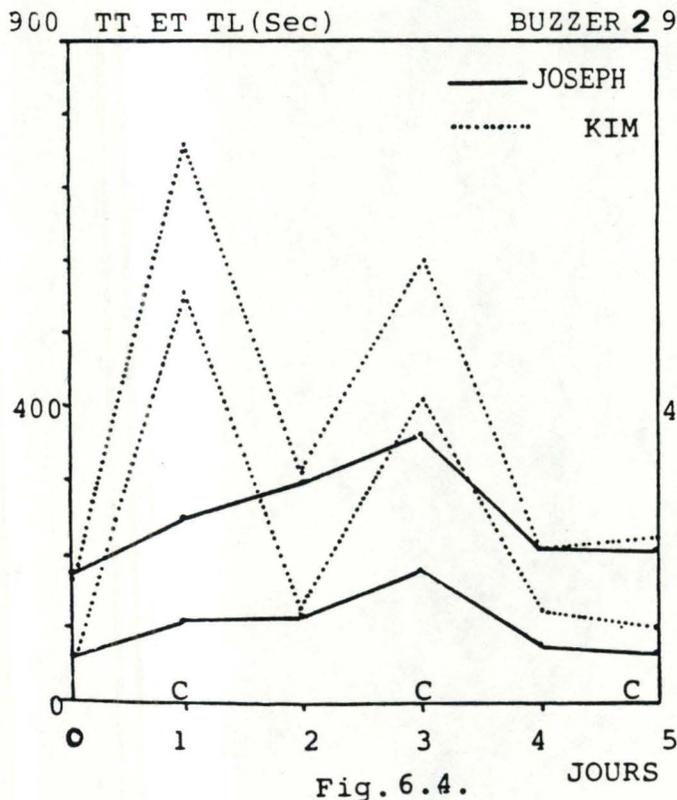


Fig.6.4.

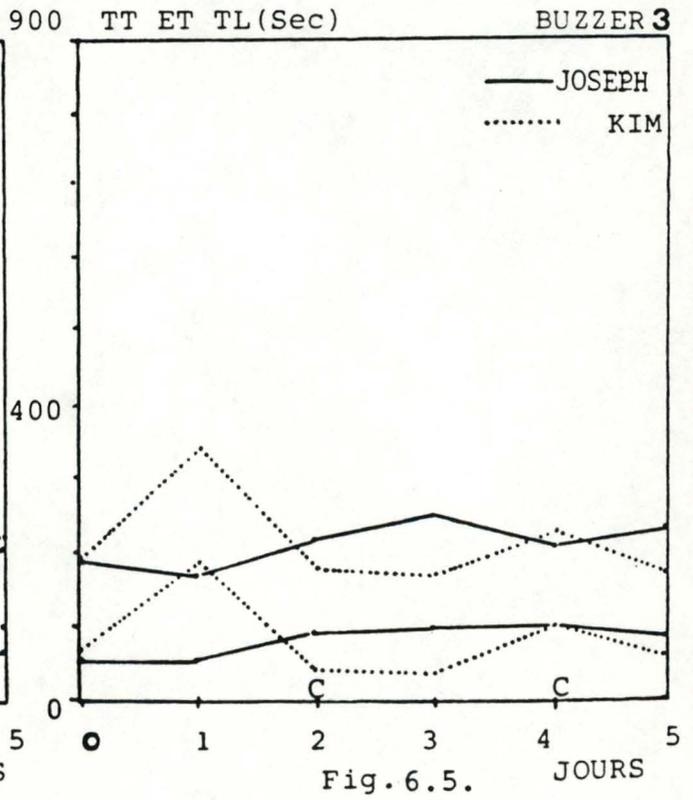
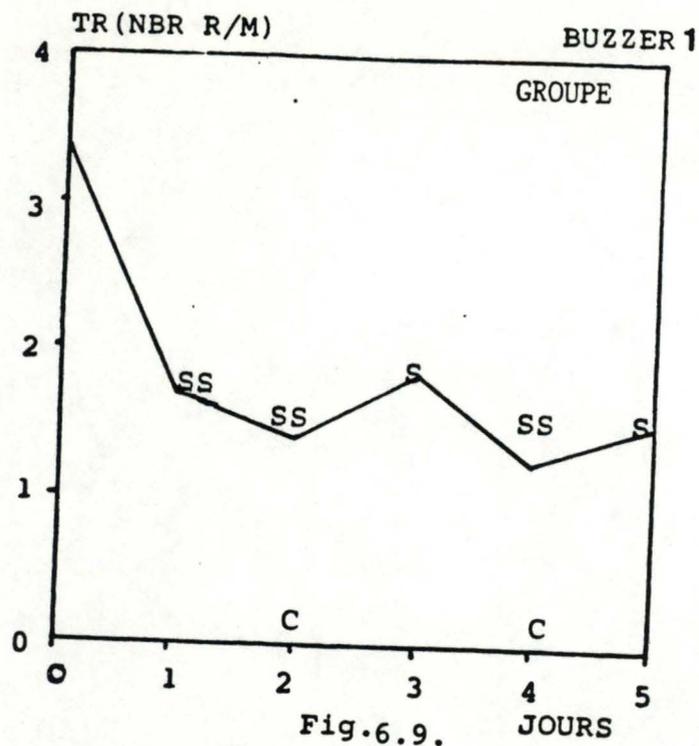


Fig.6.5.



Evolution du taux de réponses pour les 5 jours de la 1^{ère} phase buzzer. (C = séance avec clozapine).

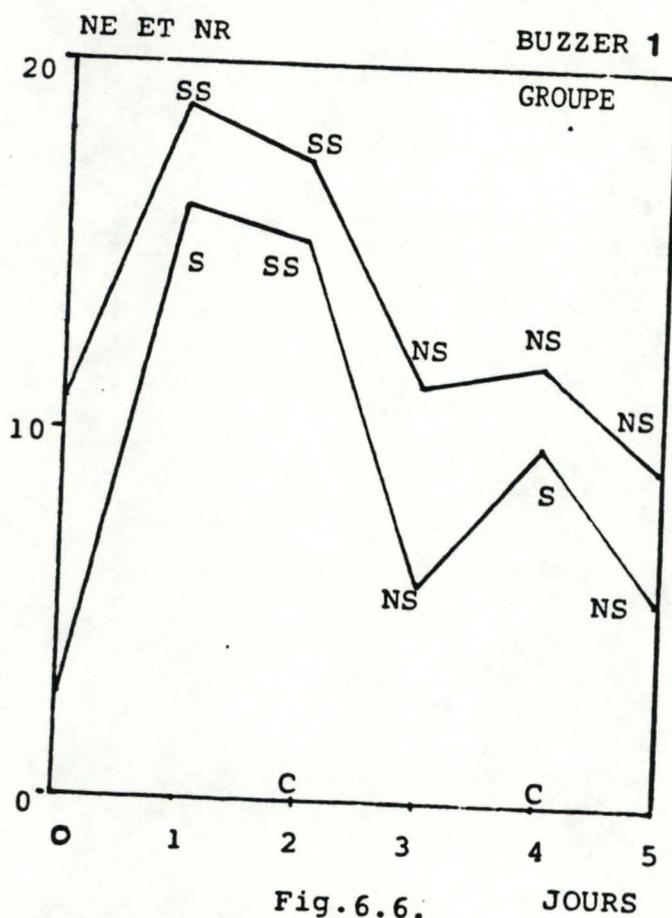


Fig.6.6.

Evolution du nombre d'erreurs et de réponses pour les 5 jours de la 1^{ère} phase buzzer. (C = séance avec clozapine).

NE BUZZER 2

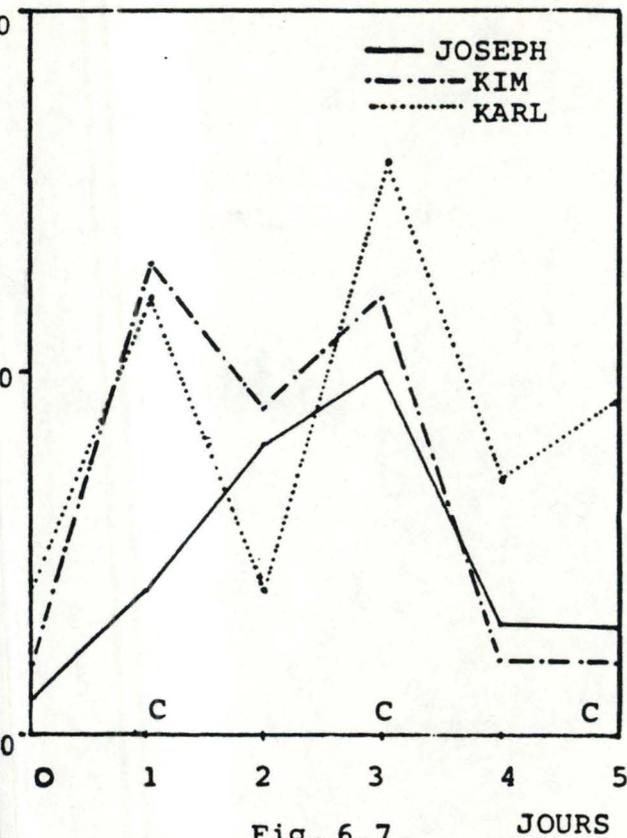


Fig. 6.7.

NE BUZZER 3

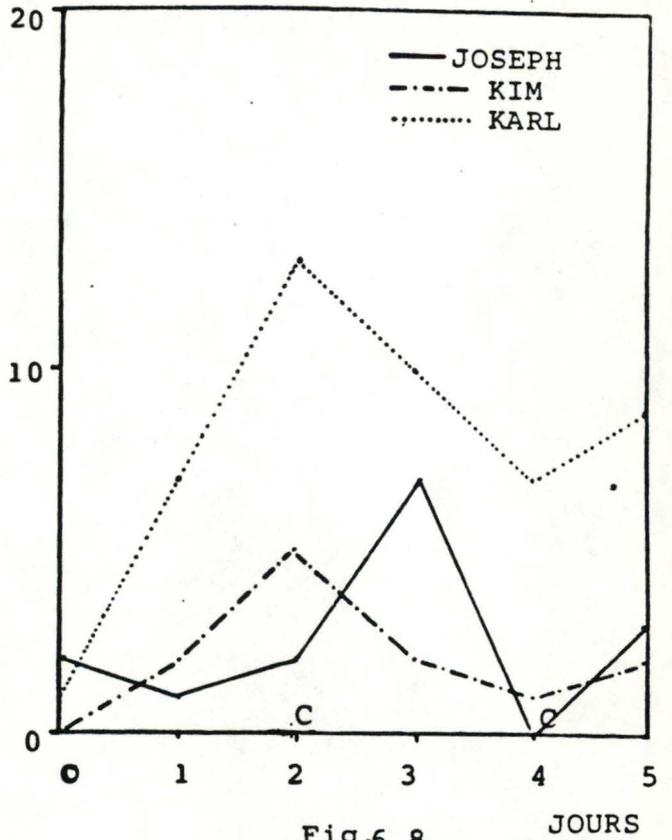


Fig. 6.8.

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^{ème} et 3^{ème} phase buzzer. (C=séance avec clozapine).

TR (NBR/M) BUZZER 2

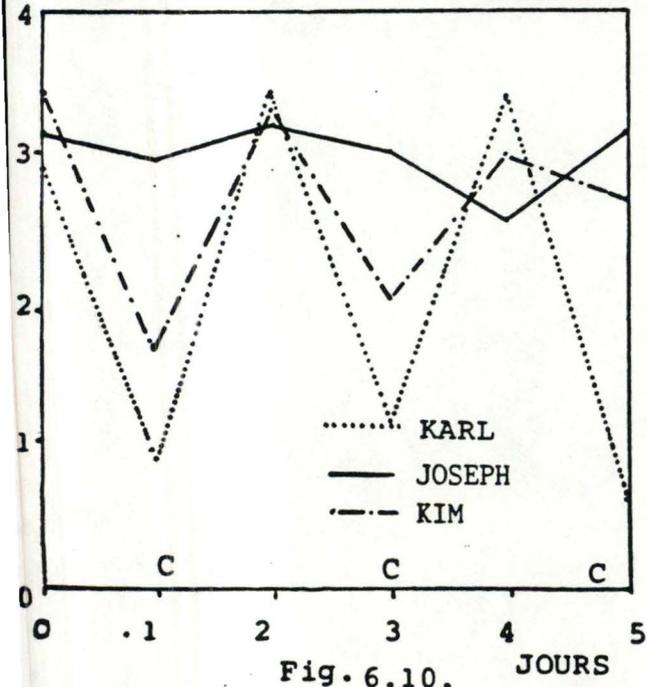


Fig. 6.10.

TR (NBR/M) BUZZER 3

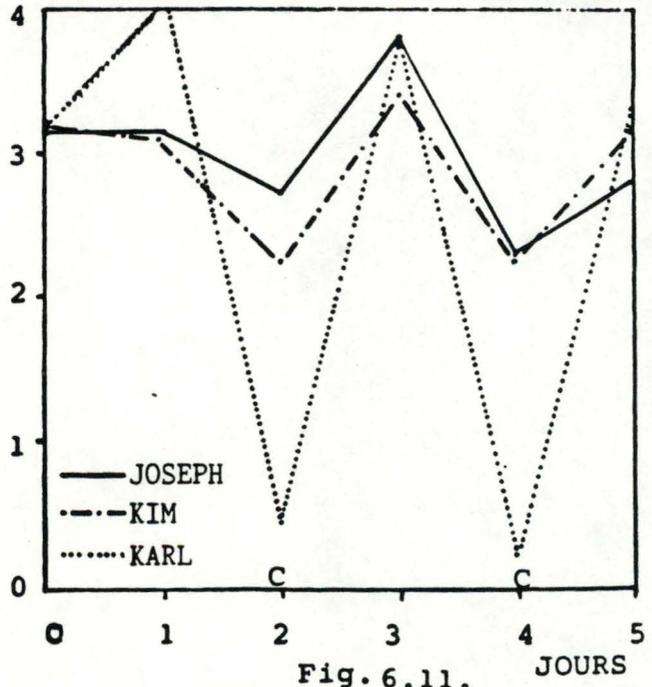


Fig. 6.11.

ANNEXE 4

Exemple de résultats (extraits) obtenus par analyse de la variance.

SOURCE	F	Prob.
e	2,26	0,2717
J	7,49	0,0008
m	107,90	0,0091
t	10,29	0,0088
eJ	1,23	0,2941
em	0,74	0,4797
Jm	0,18	0,8354
et	12,05	0,0060
Jt	0,34	0,9138
mt	1,98	0,2801
eJt	0,32	0,7295
eJm	0,26	0,9541
emt	1,24	0,3740
Jmt	0,68	0,6655
eJmt	0,95	0,4639

R(eJmt) CMR = 235,394

F = rapport de la variabilité attribuée au critère sur la variabilité résiduelle (attribuée à aucun critère).

Prob. = probabilité que F soit significativement différent de 1, auquel cas les moyennes correspondant aux niveaux de ce critère ne sont pas toutes égales. (Cette probabilité provient de la comparaison du F observé avec le F de Snedecor, statistique utilisée pour l'analyse de la variance).

Si la probabilité est inférieure à 0,05, F est significativement différent de 1 et donc, pour ce critère, les moyennes ne sont pas toutes égales (si elle est inférieure à 0,01, elle est hautement significative).