

DANIEL BOVET (*)

L'étude du comportement chez l'animal et sa signification dans l'analyse de l'activité des médicaments psychotropes

TABLE DES MATIERES

I. — INTRODUCTION	Page 3
II. — LES METHODES D'ETUDE DU COMPORTEMENT ANIMAL UTILISEES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE	5
A) Activités innées	6
B) Tests de conditionnement et d'apprentissage	7
C) Réactions émotives et d'anxiété	8
III. — PROGRES TECHNIQUES	9
A) Automatisation	9
B) Génétique du comportement	10
IV. — PROBLEMES NOUVEAUX	11
A) Etat actuel du problème relatif à la nature et au mécanisme de la mémoire et des recherches sur la pharmacologie de l'apprentissage et de la rétention	12
B) Pour un programme de recherche de médicaments actifs dans la prévention et la thérapeutique de la déficience mentale	14
C) Questions posées par l'us et l'abus des médicaments psychotropes	15

I. — INTRODUCTION.

« Les médicaments guérissent quelquefois, ils soulagent souvent et consolent toujours », cette boutade d'un médecin du siècle dernier n'a jamais été aussi vraie qu'aujourd'hui et ne s'applique à aucun produit mieux qu'aux médicaments psychotropes.

(*) Accademico.

« Prendre un médicament est devenu un passe-temps favori » comme l'a dit KRANTZ (*). Une enquête récente a en effet montré que 25% des employés et 17% des ouvriers d'une importante compagnie industrielle américaine avaient couramment recours à ce genre de produits (*).

L'usage des médicaments de ce groupe n'est plus réservé aujourd'hui uniquement aux malades mais intéresse également et directement la partie bien portante de la population. Il s'agit là d'une orientation de la médecine préventive et sociale qui, même si elle n'a pas reçu de consécration officielle, n'en est pas moins très générale (*).

L'intérêt que le grand public témoigne pour les substances psychotropes, s'il peut paraître excessif, n'est en aucune manière injustifié. La psychopharmacologie constitue une des découvertes les plus révolutionnaires de la médecine contemporaine et les médicaments psychotropes figurent parmi ceux les plus fréquemment prescrits.

Sur le plan clinique, les statistiques ont montré que l'introduction des médicaments neuroleptiques avait entraîné à la fois une diminution dans le nombre des patients internés dans les cliniques psychiatriques et une diminution de la durée des traitements.

L'introduction des chlorpromazines a conduit, comme l'a dit BARUK (*), à reconnaître « la place en psychiatrie des méthodes thérapeutiques d'ordre purement physiologique » ; elle a constitué l'avènement d'une nouvelle forme de traitement fondée sur l'aide que les nouveaux médicaments peuvent apporter « à la recherche de nouveaux contacts humains et d'une meilleure approche du malade » (DELAY, 1956) (*).

Le nombre considérable des malades mentaux, les problèmes économiques que pose leur traitement et l'ignorance qui entoure encore l'origine et la prévention des affections psychiatriques, permettent de considérer que l'usage des médicaments psychotropes correspond à une pressante nécessité.

Loin d'inciter à un scepticisme qui porterait à conclure que la révolution psychopharmacologique n'a fait qu'ajouter une inconnue à une autre, l'état actuel de la chimiothérapie psychiatrique doit inciter à de nouvelles recherches. Celles-ci viseront à la fois à une meilleure connaissance des mécanismes de l'action des agents actuellement connus et à la recherche de médicaments nouveaux. Comme l'indique DITMAN (1964) (*): « d'une manière générale, le problème est de déterminer l'action des médicaments sur l'organisme, sur le comportement et sur les répercussions de ces effets sur le milieu social ; une réponse complète à ces problèmes implique une étude simultanée des processus biochimiques, physiologiques et psychologiques ».

Le présent rapport se propose d'indiquer les voies ouvertes à la recherche dans le domaine de la psychobiologie et d'illustrer par quelques exemples l'importance de l'étude du comportement animal dans l'analyse des effets exercés par les médicaments neurotropes.

Après l'essor remarquable qui a suivi l'introduction des premiers tranquillisants en 1953 et 1954 et malgré le succès spectaculaire remporté par la thérapeutique chimique des affections psychiatriques, les recherches en psychopharmaco-

logue ont traversé une période de stase relative à la suite des accidents qui ont suivi l'introduction en Allemagne de la thalidomide (1962).

A la mise en garde d'une opinion publique alertée par les dangers des maladies iatrogènes ont fait suite dans de nombreux pays des mesures d'ordre administratif et juridique concernant l'essai et le contrôle des médicaments nouveaux qui se sont révélées singulièrement restrictives (4).

Les difficultés actuelles une fois surmontées, l'on ne peut que souhaiter une reprise de l'expérimentation de laboratoire et des investigations cliniques dans un domaine où elles paraissent répondre à une nécessité particulièrement pressante.

Différents éléments suggèrent que les difficultés actuelles pourraient être surmontées et laissent espérer une reprise rapide et prochaine des recherches dans ces deux directions.

II. — LES MÉTHODES D'ÉTUDE DU COMPORTEMENT ANIMAL UTILISÉES EN PSYCHOPHARMACOLOGIE.

L'expérimentation animale en psychopharmacologie présente, à côté de limitations évidentes, des avantages qui en font la préface et le complément indispensable de toute expérimentation clinique.

Le caractère fragmentaire des essais des substances psychotropes sur l'animal n'est que trop clair; il tient au niveau assez bas des processus d'intégration — et notamment à l'absence du langage — auquel atteignent les espèces les plus couramment utilisées et à la quasi-impossibilité de reproduire chez l'animal des états morbides comparables à ceux observés en psychiatrie.

Les avantages que présente l'expérimentation animale sont par contre représentés 1) par l'abondance et la facilité d'obtention du matériel d'expérience; 2) par la possibilité d'associer aux recherches sur le comportement des études parallèles d'ordre neurophysiologique et biochimique, souvent difficilement réalisables chez l'homme (5); 3) par la possibilité d'opérer sur un matériel génétiquement pur et parfaitement homogène; 4) et finalement par le fait qu'elles ne sont pas sujettes aux limitations éthiques de l'expérimentation sur l'homme, dont elles peuvent être considérées comme étant au contraire la préface nécessaire.

L'étude expérimentale de l'action des agents psychotropes sur le comportement animal, qui se présente en neurophysiologie et en psychologie expérimentale comme une précieuse méthode de recherche, répond en pharmacologie à trois fonctions principales:

- a) l'essai des produits naturels ou de synthèse dans la recherche de nouvelles substances en vue d'une application thérapeutique;
- b) la recherche de tests de toxicité particulièrement sensibles capables de mettre en évidence une activité sur le système nerveux non seulement des médicaments mais des produits — additifs alimentaires, insecticides, colorants, matières plastiques, détergents, produits de la pollution de l'air et de l'eau — suscep-

tibles de provoquer à plus ou moins longue échéance des effets toxiques sur le système nerveux ;

c) une étude visant à fixer les modalités de l'action des médicaments sur le système nerveux central, à préciser leur mécanisme d'action et, d'une manière générale, à répondre aux questions posées par leur utilisation clinique : effet de l'administration prolongée, effets des associations médicamenteuses, effet sur la descendance, etc.

Le point qui a donné lieu aux investigations les plus systématiques a été jusqu'ici la recherche de techniques adéquates de « screening » des médicaments psychotropes.

On consultera à ce sujet les actes des différentes réunions spécialisées⁽⁷⁻¹⁷⁾ et, en particulier, l'excellente revue générale de JACOBSEN (1959)⁽⁸⁾.

Les méthodes de laboratoire utilisées dans les premières recherches expérimentales sur les médicaments psychotropes dérivent des techniques mises au point à la fin du siècle dernier par les fondateurs de la psychologie animale^(21, 22) : la cage constituée par une roue qui sert à mesurer l'activité spontanée du rat (STEWART, 1898) ; le labyrinthe dessiné sur le modèle du jardin de Hampton Court (SMALL, 1899) et la « cage à problèmes » dont l'animal ne pouvait s'enfuir qu'en creusant le fond de sable sur lequel elle reposait (KLINE, 1899).

Les techniques d'étude du comportement concernent trois types d'activité de l'animal d'expérience : a) les activités innées, souvent qualifiées de spontanées ou d'instinctives ; b) les activités acquises qui répondent à un conditionnement ou à un apprentissage préalable et c) les réactions émotives ou d'anxiété.

A des titres divers, les trois groupes intéressent également le pharmacologue et le psychiatre.

A) *Activités innées* (18-20).

Un grand nombre de comportements innés ont été utilisés et l'on a parfois soutenu que la simple détermination de l'« activité motrice spontanée » était susceptible de fournir, à l'intérieur d'une série homogène de produits, des informations superposables à celles d'épreuves plus complexes.

Nous ne possédons guère de données permettant de comparer les performances des mêmes animaux soumis à différentes techniques d'investigation ; nous en savons pourtant assez pour indiquer que la mesure de l'activité spontanée n'est simple qu'en apparence et que les valeurs observées sont susceptibles de variations importantes suivant les techniques utilisées : « open field », planche à trous, cages à fond mobile, roues de STEWART, enregistrement photoélectrique ; la nouveauté de l'environnement, la durée de l'essai, le nombre des animaux utilisés, sont susceptibles de modifier les résultats qui peuvent dépendre de facteurs fort différents tels que la curiosité et l'activité explorative, la timidité et l'émotivité, la faim, et varier suivant les expériences précédentes vécues par les animaux.

B) Les tests de conditionnement et d'apprentissage ont été largement utilisés en psychopharmacologie principalement depuis les expériences de WINTER et FLATAKER sur les actions centrales des antihistaminiques de synthèse (1949) et de Courvoisier et coll. sur la chlorpromazine (1953).

On distingue généralement deux types de comportement acquis élémentaires, le conditionnement pavlovien (comportement réflexe ou réflexe conditionné) et l'apprentissage ou conditionnement skinnerien (comportement opératif, parfois désigné par l'expression de comportement instrumental). On reconnaît d'autre part deux directions principales du comportement, motivées par une récompense ou par une punition, ce qui en termes de psychologie expérimentale correspond à un « renforcement » positif ou négatif.

C'est une motivation généralement représentée par la faim ou par la soif qui a été utilisée dans les premiers labyrinthes de SMALL (1899), YERKES (1907), WATSON (1907), LASHLEY (1918), HUNTER (1920), etc.

C'est également une motivation de récompense qui était mise à profit par THORNDIKE (1898-1911) dont la boîte à problème constitue le prototype de la cage à levier décrite par SKINNER (1932) (1938) et qui se trouve à l'origine de sa conception du « comportement opératif ».

Des recherches parallèles portaient sur l'apprentissage des réactions de fuite et d'évitement en présence d'un choc électrique (stimuli nociceptifs). Le passage d'un faible courant électrique à travers les grilles constituant le fond de la cage représente aujourd'hui une des motivations à laquelle les expérimentateurs ont fréquemment recourus. (Tableau I).

TABLEAU I
MÉTHODES D'ÉTUDE DES RÉACTIONS CONDITIONNÉES D'ÉVITEMENT (*)

1. *Conditionnement classique ou pavlovien utilisant un stimulus nociceptif :*
 - Sécrétion salivaire (PAVLOV, 1903)
 - Réponse motrice (LEDDALL, 1934)
 - Conditionnement palpébral (ZENKER, 1937)
 - Apprentissage d'omission (KONORSKI, 1948).
2. *Conditionnement instrumental de fuite (en l'absence de stimulus conditionné) :*
 - Appareil pour la mesure de la motivation (MULLER, 1941)
 - Labyrinthe à eau (GLASER, 1910)
 - Labyrinthe comportant une grille électrifiée (BUNCH, 1938).
3. *Conditionnement instrumental d'évitement (en présence d'un stimulus conditionné) :*
 - a) Conditionnement d'évitement comportant un stimulus conditionné type Warner :
 - Cage bipartite (WARNER, 1932; GALLHORN, 1942; MILLER et al., 1957)
 - Cage à fuite verticale :
 - Tour et Mat (MACHET, 1943)
 - Tour et Mat (WINTER, 1951; COURVOISIER et al., 1953; COOK, 1955)
 - Appareil de discrimination visive :
 - Appareil à sauter (LASHLEY, 1920)
 - Allée (THOMPSON et BRYANT, 1955)
 - Evitement dans la cage à levier :
 - Appareil de discrimination (SIDMAN, 1955; GATTI, 1961).
 - b) Evitement ne comportant pas le signal d'avertissement :
 - Evitement temporel (SIDMAN, 1953).

YERKES (1907) chez la souris et WATSON (1916-1919) chez le rat ont mis en évidence la valeur de la motivation de fuite et d'évitement dans l'étude du conditionnement. Partant des différentes « obstruction box » de MORGAN (1923), de MOSS (1924) et de WARDEN (1924), WARREN (1932) est arrivé à la cage bipartite, ancêtre des « shuttle-box » actuelles (GELLHORN, 1942) (20).

La motivation représentée par l'évitement d'un stimulus nociceptif a été mise à profit dans la « cage à levier » de SKINNER. Les animaux utilisés par SIDMAN (1955), en pressant sur un levier, interrompent ou retardent l'apparition d'un choc électrique et la réaction opératoire peut être associée à un stimulus conditionné.

C) *Réactions émotives et d'anxiété* : la gamme de comportements « anormaux » qui s'étend de la réaction élémentaire d'inhibition de la souris placée dans un « open-field » au refus de s'alimenter des rats observés par RICHTER, a été décrite chez les animaux de laboratoire (21).

On doit à PAVLOV et à son école (YEROFEEVA 1912 ; SHENGIK KRESTOVNIKOVA, 1921) les premières descriptions et l'expression même de « neurose expérimentale » (PAVLOV, 1927). La question a été l'objet d'études approfondies et suivies au cours de la première moitié du siècle par trois écoles américaines, celle de LIDDELL (1925-1956) sur la réponse conditionnée de la chèvre, celle de GANTT (1936-1957) sur la réponse salivaire du chien et celle de MASSERMANN (1939-1956) qui a étudié les situations de conflit chez le chat et le singe.

Du point de vue conceptuel, la notion de « neurose expérimentale » et le rapprochement qu'il est possible d'imaginer entre le domaine de la clinique et celui des observations de laboratoire ont été l'objet d'interprétations divergentes.

Les définitions que l'on a proposées reconnaissent le caractère émotionnel, indésirable (ou inadapté) et généralisé de la réaction. L'école de PAVLOV a, à juste raison semble-t-il, insisté sur les rapports existant entre la genèse de la neurose et l'existence d'un comportement formé ou en cours d'acquisition, montrant l'importance des situations de conflit et des réactions de frustration. HEIB (1947) au contraire, dans la classique définition qu'il a donné du phénomène a insisté sur le caractère exceptionnel de la neurose. Nous serions personnellement tentés d'interpréter l'irrégularité des données et les difficultés indubitables qu'ont rencontrées les auteurs ayant cherché à obtenir des résultats entièrement reproductibles plutôt à l'imperfection des techniques.

Il semble que l'étude des problèmes soulevés par la genèse des neuroses expérimentales devrait être précédée par une investigation sur les réactions élémentaires d'anxiété dans la souche envisagée.

Les réactions émotives conditionnées dans les conditions indiquées par BRADY (1956) et par HUNT (1957) dans lesquelles un stimulus nociceptif est superposé à un conditionnement de récompense, se sont montrées relativement constantes et extrêmement utiles dans l'étude de différents types d'agents pharmacologiques.

L'analyse qui a été faite du phénomène des « convulsions audiogènes » est un bon exemple des résultats que l'on est en droit d'attendre d'une étude systéma-

tique d'un soi-disant comportement « neurotique » (26, 27). L'étude de l'action des médicaments a porté également sur d'autres aspects du comportement tels que les réactions de fuite en présence d'individus appartenant à la même ou à d'autres espèces (CURTIZ, 1941), les réactions émotionnelles qui accompagnent l'apprentissage, l'effet lointain des expériences subies par les très jeunes animaux et les réactions psychosomatiques (ulcère gastrique, SAWREY et WEISS, 1956). Il semble qu'il y aurait intérêt à orienter les recherches sur des souches de rats particulièrement susceptibles ou sur d'autres espèces animales. Selon JACOBSEN (1965) (28) qui a comparé les deux espèces, le chat serait un animal d'expérience nettement supérieur au rat.

L'on indiquera plus loin les progrès que l'on est en droit d'attendre de l'emploi de nouvelles espèces d'animaux d'expérience, de la sélection réalisée à partir d'individus sensibles et de l'emploi de souches génétiquement homogènes.

III. — PROGRÈS TECHNIQUES.

Deux voies sont actuellement ouvertes au progrès technique dans le domaine de la psychopharmacologie expérimentale : la première est représentée par l'automatisation des techniques d'observation, de programmation et d'enregistrement du comportement ; la seconde par le recours à des souches d'animaux présentant un comportement homogène.

A) Automatisation.

Bien que plusieurs tentatives pour enregistrer graphiquement et traduire en données numériques les différents éléments du comportement animal aient été réalisées dès la fin du siècle dernier et au début de ce siècle (SLONAKER & SEYMANSKI, 1914 ; TOLMAN, TRYON et JEFFRESS, 1929) c'est principalement à SKINNER (1930, 1932) et à son école (FESTER & SKINNER, 1957) que nous sommes redevables du rapide développement pris par l'utilisation des techniques électromécaniques et électroniques d'analyse du comportement (29-32).

L'on est redevable à l'école de Harvard des appareils destinés à l'étude du comportement opératif, dans lesquels la cage de l'animal, qui comporte les leviers, les signaux acoustiques ou visuels et les dispositifs propres à le récompenser (par une boisson ou un aliment), est réunie à un ensemble de circuits de programmation (circuits à commutation, switching circuits) et à un système d'enregistrement.

La manipulation du levier n'est plus appliquée à la seule distribution d'aliments ou de boissons en tant que stimulus de récompense. SIDMAN (1953) l'a insérée dans un programme qui permet à l'animal d'interrompre ou de retarder l'effet de stimuli nociceptifs dans les expériences d'autostimulation, le levier commandé par l'animal provoque ou interrompt le passage du courant électrique à travers des électrodes implantées dans la masse cervicale et qui, selon le point d'implantation, constitue une « punition » à éviter (MILLER, 1954) ou une récompense recherchée (OLDS, 1954).

Dans d'autres expériences, le levier est relié à un dispositif qui met en mouvement le piston d'une seringue et les pressions que l'animal exerce sur le levier lui permettent de s'injecter à lui-même une substance particulièrement active (DAVIS et MILLER, 1963) (33).

Les techniques d'étude du comportement instrumental ont été largement utilisées en pharmacologie pour l'étude des stimulants et des tranquillisants (COOK, 1964, 1964 (37); STEIN, 1964 (8)). Leur emploi a été étendu à d'autres espèces animales, en particulier au pigeon (DEWS, 1964) (35) et au singe. Une des illustrations les plus élégantes a été rapportée par DELGADO (1963) sous le nom d'« hétérostimulation cérébrale »; dans une colonie de singes, un individu normalement subordonné appuie sur un levier qui, en fermant un circuit, provoque une stimulation électrique du noyau caudé du « chef » de groupe et inhibe de ce fait son comportement agressif (34).

D'autres études sur le comportement conditionné ont montré qu'il était possible de rendre entièrement objective et automatique l'étude du comportement de fuite et d'évitement de l'animal-rat et souris dans la « shuttle-box » et les cages bipartites. En raison de leur simplicité, l'appareillage et la méthode décrite se prêtent particulièrement bien à l'étude des facteurs intrinsèques et extrinsèques qu peuvent intervenir dans l'établissement des courbes d'apprentissage et dans l'étude des phénomènes de rétention (36).

On signalera, pour finir, en raison de la variété et de l'originalité des dispositifs expérimentaux utilisés, les recherches de KAVANAU (38-39) sur le comportement « spontané » des rongeurs introduits dans une enceinte suffisamment vaste et variée.

B) *Génétique du comportement.*

Les mutants qui apparaissent parmi les mammifères de laboratoire et manifestent un nouveau comportement offrent un excellent terrain pour les études biologiques (39-42).

KOPPANYI et AVERY (1966) (44) ont récemment indiqué qu'il existe un ample réservoir d'animaux qui présentent les caractéristiques et les tares héréditaires jusqu'ici en grande partie inexplorées et qui peuvent être utilisées pour éclairer les réactions de l'organisme humain aux médicaments et le mécanisme des états pathologiques. Il est indubitable qu'une telle conclusion s'applique également au domaine des maladies mentales et aux recherches en psychopharmacologie.

La génétique du comportement constitue un exemple particulièrement probant d'un domaine dans lequel l'expérimentation sur l'animal est susceptible de fournir des résultats auxquels ne saurait conduire la seule observation clinique.

A la suite des premières expériences de TOLMAN (1924) et de TRYON (1940) sur le rat, et de BAGG (1916) et VICARI (1924) sur la souris, les études se sont développées dans deux voies parallèles, la sélection de souches en vue d'un comportement déterminé et la comparaison entre les comportements de souches génétiquement pure (inbred) d'animaux de laboratoire.

En ce qui concerne la souris, une souche est dite « inbred » lorsqu'elle a été objet d'un croisement entre frères et sœurs pendant 20 générations successives au moins (*). Le « Handbook on genetically standardized Jax mice » du Jackson Memorial Laboratory en réunit environ 200 comportant 125 gènes identifiés.

Deux raisons justifient le succès que leur utilisation rencontre actuellement en psychologie comparée. La première est représentée par la grande homogénéité du comportement des individus appartenant à la même souche ; la deuxième est constituée au contraire par l'extrême diversité que présentent les souches inbred étudiées par rapport aux différents paramètres des comportements considérés jusqu'ici.

Les études réalisées sur les souches de souris inbred ont mis en évidence des différences importantes en ce qui concerne leur comportement dans des tests d'activité motrice et d'activité explorative, les réactions d'anxiété, les différentes formes d'agressivité, les comportements sociaux, sexuels ou maternels et la préférence pour l'alcool. Quant à l'aptitude de souches inbred à acquérir de nouvelles formes de comportement, des différences ont été observées dans l'apprentissage du labyrinthe (WISSROX, 1963) et le conditionnement d'évitement (ROYCE et COVINGTON, 1960) et dans les types de rétention (BOVET, BOVET-NITTI et OLIVIERO, 1966).

Le vaste domaine de la pharmacogénétique a donné lieu à des observations suggestives sur la susceptibilité des différentes souches à l'égard des médicaments psychotropes⁽⁴²⁻⁴⁷⁾.

Des différences importantes ont été signalées en ce qui concerne la toxicité et les actions pharmacologiques sur les différentes races de souris et de rats de l'amphétamine (WEAVER et KERLEY, 1962), des acides barbituriques (MEIER, 1963), la chlorpromazine (FULLER, 1966), la nicotine (BOVET, BOVET-NITTI et OLIVIERO, 1966) et la scopolamine (OLIVIERO, 1966)⁽⁴⁸⁾.

IV. — PROBLÈMES NOUVEAUX.

La lecture des périodiques scientifiques ou de la presse quotidienne ont rendu familières les voies nombreuses et variées dans lesquelles s'est engagée l'étude du comportement animal au cours des dernières années.

Les migrations du saumon, le cérémonial de la vie sexuelle de l'épinoche, le phénomène de l'empreinte chez le canard, l'ordre social chez le poulet, la numération chez le pigeon, l'eTet sur le comportement du rat adulte des expériences vécues pendant les premiers jours, l'application de la technique de l'autostimulation à la localisation d'un « centre du plaisir », l'apprentissage chez les éléphants, le langage chez le dauphin, la vie sociale chez les babouins, l'attachement filial du jeune singe

(*) La souche C3H par exemple, qui remonte à 1920, en est actuellement à la 150^{ème} génération et la probabilité pour qu'il subsiste un hétérozygote est inférieure à 1%.

et la curiosité du singe adulte, le « dédoublement » du cerveau et les effets sur l'apprentissage de la scission chirurgicale médiane de l'encéphale chez les animaux et chez l'homme (20).

La simple énumération de ces chapitres indique aux néo-darwiniens que nous sommes devenus, la variété des enseignements que la psychobiologie contemporaine serait susceptible de fournir à l'étude du comportement humain.

Il n'est en fait guère de domaine du comportement animal qui ne puisse faire l'objet de recherches psychopharmacologiques et dans lequel des recherches psychopharmacologiques ne pourraient se révéler instructives.

En guise de conclusion on se limitera à quelques suggestions concernant l'orientation dans laquelle la recherche apparaît particulièrement riche de promesse ou répond à une nécessité spécialement urgente :

a) l'application des méthodes d'étude du comportement au problème relatif à la nature et au mécanisme de la mémoire ;

b) la recherche de médicaments actifs dans la prévention et la thérapie de la déficience mentale ;

c) une étude expérimentale relative aux multiples problèmes que pose l'utilisation de médicaments psychotropes à des fins non strictement médicales.

A) *Etat actuel du problème relatif à la nature et au mécanisme de la mémoire et des recherches sur la pharmacologie de l'apprentissage et de la rétention.*

Les mécanismes susceptibles d'intervenir au cours des différentes phases de la rétention sont actuellement l'objet d'une étude convergente de la part des biochimistes, des neurophysiologistes et de psychobiologistes (20-24).

Nos conceptions dans ce domaine, bien qu'extrêmement fragmentaires encore, il est à peine besoin de le souligner, se sont progressivement précisées, donnant lieu à un faisceau d'hypothèses qui sont actuellement l'objet de vérifications expérimentales.

Dans la direction suggérée par MUELLER et PILZECKER (1900) (cf. GLICKMAN, 1961), la fixation des informations responsable de la rétention résulterait d'un mécanisme complexe au cours duquel interviendrait la « consolidation » progressive des processus neuronaux initiaux.

Selon HERB (1949), à une mémoire brève (short term memory) reposant sur des processus neuroniques transitoires tels que des potentiels électriques continus ou des réseaux dans lesquels interviendraient une gamme de potentiels continus ou les faisceaux de réverbation des cellules neurones initialement stimulées, succéderait une mémoire durable (long-lasting memory) basée sur des modifications ultérieures — d'ordre moléculaire — faisant intervenir des systèmes d'emmagasinement stables.

L'hypothèse concernant l'existence d'un « engramme » ou d'une « trace » de la mémoire à l'échelle moléculaire a été formulée à la suite des découvertes qui ont

permis d'établir le rôle des acides nucléiques dans la transmission mendélienne en génétique. Ainsi que l'indique SCHMITT (1965) « l'évidence la plus péremptoire concernant le lien existant entre les protéines du type DNA-RNA et le comportement est constitué par le caractère inné ou instinctif de quelques-uns des modèles de comportement particulièrement complexes décrits par les naturalistes ».

Un grand nombre de recherches ont été consacrées aux rapports entre les acides nucléiques, les protéines et la mémoire biologique (DINGMAN et SPOEN, 1961 ; GERAUD, CHAMBERLAIN et ROTSCCHILD, 1963 ; HYDEN et EGYHEZYM, 1963 ; MORRELL, AGRANOFF et KLINGER, 1964 ; FLEXNER et STELLER, 1963). A côté des données fantaisistes élaborées sur le thème du « transfert » de l'apprentissage, elles contiennent des observations extrêmement suggestives.

Les études psychobiologiques et, en particulier, l'emploi d'agents pharmacologiques ont porté à des résultats également très suggestifs.

Nous avons mentionné les progrès concernant les techniques de conditionnement et le recours à un matériel génétiquement pur.

Examinant l'action de médicaments sur les courbes d'apprentissage, les recherches actuelles tendent à distinguer les effets concernant l'enregistrement et la réminiscence des effets concernant la rétention elle-même ; elles visent à analyser le rôle des facteurs qui, comme la motivation, la vigilance (warming up et fatigue) ou l'émotivité (anxiété, freezing, peur) sont susceptibles d'agir indirectement sur l'acquisition de nouvelles formes de comportement.

En ce qui concerne le concept de la dualité des mémoires, des données précises sur la nature et la durée du phénomène de « consolidation » qui correspond au transfert de l'information, de la mémoire brève à la mémoire durable, ont été réunies. On citera 1) les expériences concernant l'amnésie rétroactive, provoquée par une intervention — généralement un électro-choque — survenant immédiatement après l'exercice ; 2) l'étude du rôle du « groupage » (massing) de la répartition des exercices dans le temps (suivant les conditions expérimentales et la race des animaux utilisés, les résultats de l'apprentissage sont supérieurs lorsque les épreuves sont rassemblées ou espacées dans le temps) ; 3) le phénomène du « saut en avant » ou du « saut en arrière » caractérisant le progrès ou la régression réalisée au cours des intervalles lorsque l'apprentissage est constitué par des séances d'entraînement successives ou encore 4) le paradoxe de la rétention à bref intervalle, lorsque, à la suite d'une première épreuve, la rétention apparaît supérieure lorsque l'essai n'est répété qu'après un délai suffisant (généralement de quelques minutes).

Du point de vue pharmacologique, il apparaît que l'étude systématique des effets exercés par les substances psychotropes sur les différentes phases de l'apprentissage représente une méthode susceptible de fournir des informations sur la nature des mécanismes impliqués dans la rétention.

D'une manière encore extrêmement schématique, il est possible de suggérer que différents substances psychoactives peuvent intervenir pour influencer les trois stades successifs que comporte la mémoire : enregistrement, rétention et réminiscence (régistration, retention et retrieval) et peuvent agir pendant la phase de rétention sur la mémoire brève, le transfert et la mémoire longue.

Le Tableau II condense les données encore fragmentaires que nous avons à cet égard.

TABLEAU II.
ACTION DES MÉDICAMENTS SUR L'APPRENTISSAGE ET LA MÉMOIRE.

	Facilitation	Inhibition
I. Phase d'excitement (médiateurs adrénergiques)	Stimulants de la vigilance (Amphétamine)	Sédatifs et tranquillisants (Chlorpromazine)
II. Phase de rétention		
1) Mémoire brève (médiateurs cholinergiques)	Nicotine	Mécéclamine (Scopolamine)
2) Transfert de la mémoire brève à la mémoire durable (consolidation)	Strychnine Picrotoxine Pentylentétrazol	Protoxyde d'azote Éther (Électroshoc)
3) Mémoire durable (modificateurs de la synthèse protéique)	(Thyroxyne)	(Antithyroïdiens) Paromycine
III. Phase de réminiscence (médiation adrénergique)	Hallucino-gènes	Sédatifs et tranquillisants

a) Les mêmes produits peuvent exercer des effets contraires en modifiant le comportement émotif (anxiété, freezing qui accompagne certaines formes d'apprentissage).

b) La scopolamine et les produits du même groupe (bénactazine) exercent une action facilitante sur l'animal naïf et un effet inhibiteur au cours du conditionnement.

Les résultats déjà obtenus permettent de distinguer les effets sur les différents processus de l'apprentissage et de la rétention des nombreux groupes de médicaments dont l'étude est actuellement en cours.

B) *Pour un programme de recherche de médicaments actifs dans la prévention et la thérapeutique de la déficience mentale.*

Les recherches sur l'action des médicaments dans la déficience mentale devraient représenter l'extension au domaine de la psychiatrie expérimentale des recherches physiologiques et psychobiologiques sur la mémoire.

La question concernant l'opportunité de recherches dans ce domaine a été soulevée en 1964 par le Groupe scientifique de l'OMS sur la Recherche en Santé mentale : « On s'accorde généralement à reconnaître que la plupart des troubles mentaux relèvent de causes multiples. Comme ces causes elles-mêmes sont peu ou mal connues, les progrès ne sont que partiels et ce n'est que graduellement que l'on avance vers une meilleure compréhension des processus pathologiques. Parmi ces progrès partiels, il convient de citer : les recherches pharmacologiques sur l'activité de certains constituants du cerveau et des médicaments psychotropes, l'application à l'étude du comportement humain et animal de la théorie des réflexes conditionnés, l'identification des facteurs responsables de certains troubles psychosomatiques » (14).

L'importance du problème que constitue la déficience mentale ou le retard mental est aujourd'hui pleinement reconnue^(55, 56).

En examinant l'abondante littérature concernant la débilité mentale^(55, 61), on constate qu'elle concerne principalement les recherches cliniques. Une classification étiologique de la débilité mentale permet de distinguer deux groupes principaux suivant que la maladie est imputable au patrimoine génétique (génétique, chromosomique, épigénétique) ou au milieu (traumatique, infectieux ou carenciel) (TREGOLD, 1963)⁽⁶²⁾.

On est en droit de penser que le perfectionnement des méthodes d'étude du comportement acquis ouvrira ce domaine à l'expérimentation animale. C'est ainsi que l'étude des effets sur le comportement des intoxications par les médicaments, par les toxiques ou par les toxines d'origine microbienne, fournirait un abondant matériel en ce qui concerne les « modèles » de déficience mentale ; des recherches de laboratoire pourraient éclairer le mécanisme de déficiences d'origine traumatique, endocrine ou alimentaire et fournir les éléments d'une thérapeutique préventive ou curative et d'une manière générale préciser le rôle que les médicaments psychoactifs peuvent jouer en normalisant les formes élémentaires du conditionnement.

L'état actuel de nos connaissances justifie pleinement les conclusions du rapport de la « National Action to combat Mental Retardation »⁽²⁷⁾ :

« 1) Mental retardation is not one but many disorders, only a small fraction of the cases such as those of mongolism, cretinism, phenylketonuria and galactosemia for example are understood well enough to insure a meaningful diagnosis.

2) Mental retardation more than most phenomena calls for knowledge from every branch of science.

3) A deep understanding of it is dependent upon penetrating in the most elusive secrets of biological social and behavioral sciences such as development structure and functioning of the human brain, the complex process of learning and behavioral development including the adaptation of the retarded to their environment ».

C) Questions posées par l'us et l'abus des médicaments psychotropes.

L'étude des intoxications chroniques par les médicaments psychotropes constitue une troisième et importante voie dans laquelle des recherches concernant la pharmacologie du comportement mériteraient d'être engagées.

Il a été fait allusion dans la partie introductive au fait que l'usage des médicaments psychotropes tend à dépasser toujours plus largement les limites du secteur propre à la maladie et à s'étendre à l'ensemble de la vie quotidienne de la population bien portante.

L'on peut s'attendre à ce qu'il prenne encore plus d'importance à l'avenir quand surgiront de nouvelles formules mieux adaptées à leur emploi en gériologie et en pédiatrie et lorsque s'élargira le champ de la pharmacologie de la fatigue et de la mémoire, par exemple.

Actuellement déjà la question de l'usage et de l'abus de médicaments psychotropes revêt des aspects très divers. Il suffit de citer 1) les problèmes soulevés par la distribution des tranquillisants, des sédatifs et des médicaments de l'anxiété; 2) l'extension prise par la consommation des psychotoniques, des ataraxiques et des « antidépresseurs »; 3) l'inquiétante rapidité avec laquelle s'est répandue dans les jeunes couches de la population, et notamment chez les intellectuels, les artistes et dans certaines sectes religieuses, l'usage des stimulants hallucinogènes. Le problème des stupéfiants lui-même ne peut plus être considéré isolément; alors même que l'on consentirait à élargir les critères sur lesquels repose la définition du groupe, la liste de produits qui doivent être l'objet d'un contrôle international ne saurait sans inconvénients s'allonger indéfiniment.

Des prises de position souvent divergentes ont été adoptées par les spécialistes qui ont étudié les problèmes que soulève l'utilisation des agents psychotropes (42-47).

En ce qui concerne le problème des stupéfiants une commission de la New York Academy of Medicine a critiqué le point de vue « punitif » sur lequel s'était trop longtemps presque exclusivement fondée la politique du Bureau of Narcotics; il convient de se féliciter que les points de vues médicaux et législatifs concernant le traitement des intoxiqués se soient aujourd'hui progressivement rapprochés.

Dans la question de tranquillisants à la condamnation sans appel portée par ESSIG (48) et par ROSE (49) sont venus s'opposer les jugements plus mesurés de COLE (50) et de BERGER (51).

L'on sait que le delysid (LSD 25) lui-même, objet de violentes critiques, a trouvé des avocats pour défendre son efficacité dans le traitement de l'alcoolisme chronique ou le soulagement des affections incurables.

Les réglementations actuelles dans le domaine de la distribution des médicaments ont été établies au cours des périodes qui ont suivi le drame de l'Elixir de Sulfanilamide aux USA, le procès du Stalino en France et la tragédie de la Thalidomide en Allemagne et en Grande-Bretagne. Comme l'a à juste titre noté KRANTZ (52), une législation conçue et mise en application dans une atmosphère de panique est souvent mal orientée et risque d'être plus nuisible qu'utile.

Une enquête sociologique de BLUM et FUNKLHOUSER (53) mérite de retenir l'attention. Elle souligne l'attitude négative de la majorité des législateurs à l'égard des spécialistes en science sociale, des criminologistes, des psychiatres et en général de milieux médicaux universitaires qui pourraient leur fournir des informations concernant les problèmes relatifs à l'abus des médicaments. Elle montre l'étroite corrélation existante entre les votes exprimés sur des problèmes de toute autre nature et le libéralisme ou le conservatisme des hommes politiques en matière de stupéfiants et d'autres drogues.

A travers la mêlée de voies discordantes, il est singulièrement instructif d'entendre celles qui apportent l'aveu de notre ignorance et soulignent la nécessité d'informations plus précises et celle de nouvelles recherches.

Il est certain que les études dans lesquelles l'effet des substances psychotropes serait examiné en fonction des variables du milieu et du patrimoine héréditaire seraient susceptibles de fournir des données extrêmement suggestives. Il sera également possible d'étendre à l'étude des substances psychotropes l'emploi des mé-

thodes basées sur le choix ou la préférence qui ont porté à des résultats suggestifs dans le domaine de l'alimentation, de l'endocrinologie (RICHTER, 1954) et de l'éthylisme (MARDONES, 1952).

Dans une expérience ingénieuse, DAVID & MILLER (1963) ont mis en évidence un accroissement de la consommation d'un sédatif chez des rats soumis à une expérience traumatique. Utilisant une très délicate méthode d'autoinjection, ils ont montré que les animaux recevant une série de brefs chocs électriques appuyaient sur le levier qui leur injectait une faible dose d'amobarbital plus fréquemment que les différents groupes d'animaux témoins.

Refusera-t-on de reconnaître à l'animal humain l'aptitude à faire un choix dont le rat paraît être capable ?

On a parfois suggéré que l'accroissement continu de la consommation des tranquillisants ne constituerait en réalité qu'une réponse aux transformations du monde contemporain, à une société où l'urbanisation est triomphante, où l'effort mental et la tension psychique ont pris la place de la fatigue musculaire et où la religion du travail et du succès semble avoir (définitivement) substitué la mystique du repos.

L'homme a pris son parti des remèdes contre l'anxiété que représentent l'alcool et le tabac. Et cependant l'alcoolisme représente dans certains pays hautement civilisés la quatrième maladie par ordre d'importance et la mortalité par cancer du poumon est dix à douze fois plus élevée chez les fumeurs de cigarettes que chez les nonfumeurs.

Dans quelle mesure les agents psychotropes peuvent-ils se substituer à l'un ou à l'autre ?

La redécouverte de drogues séculaires et la synthèse de nouvelles molécules allongent chaque jour la liste de médicaments connus. Ces nouvelles disponibilités doivent nous inciter à chercher à la question de la réglementation des agents psychotropes une solution pragmatique reposant autant sur l'éducation que sur la répression et qui tienne pleinement compte de l'ensemble des aspects psychobiologiques, cliniques et sociologiques du problème.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) TALALY, P. (ed.) (1964) - *Drugs in our Society*. Baltimore, John Hopkins Press.
- (2) DELAY, J. & DENIKER, P. (1959) - *Psychopharmacologie et médicaments psychiatriques*. In : *Acquisitions médicales récentes*. Flammarion, Paris.
- (3) BARUK, H. (1959) - *Traité de Psychiatrie*. Masson & Co, Paris.
- (4) DITMAN, K. S. (1964) - *Psychotropic Drugs*. In : W. G. CLARK & K. S. DITMAN (eds.) *Lectures in Psychopharmacology*. Veteran's Administration Hospital, Sepulveda, Calif.
- (5) KRANTZ, J. (1966) - *New Drugs and the Kefauver-Harris Amendment*. *J. of new Drugs*, 6, 60.
- (6) ROGG, S. G. & PELL, S. (1963) - *Use of psychotropic drugs by employed personnel*. *Ind. Med. Surg.*, 32, 255.
- (7) TONINI, G. (ed.) (1961) - *Techniques for the study of psychotropic drugs*. Modena.
- (8) VOYATA, Z. (ed.) (1963) - *Psychopharmacological methods*. Oxford, Pergamon.
- (9) STEINBERG, H. (ed.) (1964) - *Animal behaviour and drug action*. Ciba Foundation Symposium, London, Churchill.
- (10) LAWRENCE, B. R. & BACHARACH, A. L. (eds.) (1964) - *Evaluation of drug activities*. Pharmacometrics, London, Academic Press.

- (11) HEATH, R. G. (ed.) (1964) - The role of pleasure in behaviour. New York, Harper and Row.
- (12) TURNER, R. A. (1965) - Screening methods in Pharmacology. New York, Academic Press.
- (13) MICHEL'SON, M. Y. & LONGO, V. G. (eds.) (1965) - Pharmacology of Conditioning, Learning and Retention. Oxford, Pergamon.
- (14) BENTE, D. & BRADLEY, P. B. (eds.) (1965) - Neuropsychopharmacology, vol. IV. Amsterdam, Elsevier.
- (15) TROUTON, D. & EYSENCK, H. J. (1960) - The Effects of Drugs on Behaviour. In: H. J. EYSENCK (ed.) *Handbook of abnormal psychology*. London, Pitman.
- (16) JACOBSEN, E. (1959) - The comparative pharmacology of some psychotropic drugs. *Bull. Org. mond. Santé*, 21, 411-493.
- (17) DEWS, P. B. (ed.) (1964) - Types of behaviour on which drugs act. *Feder. Proc.*, 23, 799-830.
- (18) BOISSIER, J. R. (1965) - Situation libre et psychotropes. In: M. Y. MICHEL'SON & V. G. LONGO (eds.) *Pharmacology of Conditioning*. Oxford, Pergamon.
- (19) LAY, J. (1965) - The spontaneous exploratory reaction as tool for psychopharmacological studies. In: M. Y. MICHEL'SON & V. G. LONGO (eds.) *Pharmacology of Conditioning*. Oxford, Pergamon.
- (20) KNOLL, J. (1959) - Methods for the evaluation of tranquilisers. *Neuropsychopharmacology*.
- (21) MUNN, N. L. (1933) - An introduction to Animal psychology. Boston, Houghton-Mifflin; MUNN, N. L. (1959) - Handbook of psychological research on the rat. Boston, Houghton-Mifflin.
- (22) WOODWORTH, R. S. & SCHLOSBERG, H. (1954) - Experimental psychology. New York, Holt Reinhart & Winston (1st. Ed., 1938).
- (23) HERZ, A. (1960) - Drug and the conditioned avoidance response. *Intern. Rev. Neurobiology*, 2, 229-277.
- (24) BOVEY, D. & GATTI, G. L. (1965) - Pharmacology of instrumental avoidance conditioning. In: M. Y. MICHEL'SON & V. G. LONGO (eds.) *Pharmacology of Conditioning*. Oxford, Pergamon.
- (25) EYSENCK, H. J. (ed.) (1961) - Handbook of abnormal psychology. New York, Basic Books.
- (26) FINGER, F. W. (1947) - Convulsive behaviour of the rat. *Psychol. Bull.*, 44, 201-248.
- (27) BEVAN, W. A. (1955) - Sound precipitated convulsions. *Psychol. Bull.*, 52, 473-504.
- (28) JACOBSEN, E. (1965) - Experimental neurosis as a method of screening of psychotropic drugs. In: M. Y. MICHEL'SON & V. G. LONGO (eds.) *Pharmacology of Conditioning*. Oxford, Pergamon.
- (29) KRISTEY, W., RITCHIE, A. E. & WASHBURN, S. H. (1951) - The design of switching circuits. *Princeton von Nostrand*.
- Pour la bibliographie concernant les différentes techniques utilisées dans la première moitié du siècle, on consultera^{(30) (31)}.
- (30) BROWN, C. C. & SAUCER, R. T. (1958) - Electronic instrumentation for the behavioural sciences. Springfield, C. C. Thomas.
- (31) Handbook of behavioural Research Equipment (1959) - West Concord, Grasson Stadler C.
- (32) CORNUSWEE, T. N. (1965) - The design of electronic circuit in the behavioural sciences. New York, Columbia University Press.
- (33) DAVID, J. D. & MILLER, N. E. (1963) - Fear and Pain. Their effects on self-injection of amobarbital sodium in rats. *Science*, 141, 1286-1287.
- (34) DELGADO, J. M. R. (1963) - Cerebral heterostimulation in a monkey colony. *Science*, 141, 161-163.
- (35) BOVEY, D., GATTI, G. L., PECORI GERALDI, J. & FRANK, M. (1961) - Méthode d'enregistrement des réactions conditionnées de fuite dans la cage de Warner. In: ROTHELIN E. (ed.) *Neuropsychopharmacology*, 2, 142-146.
- (36) KAVANAU, J. L. (1963) - The study of social interaction between small animals. *Animal behaviour*, II, 263-273.
- (37) KAVANAU, J. L. (1963) - Continuous automatic monitoring of the activities of small captive animals. *Ecology*, 44, 95-110.
- (38) BRANT, D. H. & KAVANAU, J. L. (1965) - Exploration and movement patterns of the canyon mouse *Peromyscus crinitus* in an extensive laboratory enclosure. *Ecology*, 46, 452-461.
- (39) FULLER, J. L. & THOMPSON, W. R. (1960) - Behaviour genetics. New York, Wiley.
- (40) MC CLEARN, G. E. (1962) - The inheritance of behaviour. In: L. POSTMAN (ed.) *Psychology in the making*. New York, Knopf.

- (14) McCLEARN, G. E. & MIDDLETOWN, W. (1966) - Behavioural genetics. *Ann. Rev. Psychology*, **17**, 515-550.
- (15) KALOW, W. (1962) - Pharmacologic effects and heredity in laboratory animals. Philadelphia, W. B. Saunders.
- (16) MEIER, H. (1963) - Experimental pharmacogenetics. New York, Academic Press.
- (17) KOPFANT, T. & AVERY, M. A. (1966) - Species differences and the clinical trial of new drugs. *Clin. Pharmacol. and Ther.*, **7**, 250-270.
- (18) KALOW, W. (1962) - Pharmacologic effects and heredity in laboratory animals. Philadelphia, W. B. Saunders.
- (19) MEIER, H. (1963) - Experimental pharmacogenetics. New York, Academic Press.
- (20) ROBINSON, R. (1965) - Genetics of the Norway Rat. Oxford, Pergamon.
- (21) BOVET, D. (ed.) (1968) - Attuali orientamenti della ricerca sull'apprendimento e la memoria. *Acc. Naz. Lincei*, in corso di pubblicazione.
- (22) Ces exemples sont empruntés à des articles de vulgarisation récemment publiés dans le *Scientific American*.
- (23) JARVIK, M. E. (1964) - The influence of drugs upon memory. In: H. STENBERG (ed.) *Animal Behaviour and Drug Action*. Ciba Symposium, London, Churchill.
- (24) SCHMITT, P. O. (1965) - The physical basis of Life and Learning. *Science*, **149**, 931-936.
- (25) Mc GAUGH, J. L. (1965) - Effects of drugs on learning and memory. *Intern. Rev. Neurobiology*, **8**, 139.
- (26) BOVET, D. & GATTI, G. L. (1965) - Pharmacology of instrumental avoidance conditioning. In: M. Y. MICHELSON & V. G. LONGO (eds.) *Pharmacology of Conditioning*. Oxford, Pergamon.
- (27) KIMBLE, D. P. (ed.) (1965) - The anatomy of memory. Science and Behaviour. Palo Alto: Books Inc.
- (28) WHO Joint Expert Commis. Report on Mentally Subnormal Child. (1954) - *WHO Techn. Rep.*, **75**, 3, 46.
- (29) Santé Mentale et Recherche (rapport sommaire d'un groupe scientifique de l'OMS) (1964) - *Chronique OMS*, **18**, 402.
- (30) Report to the President (1962) - A proposed program for National Action to combat mental retardation. Washington, U. S. Government Printing Office.
- (31) LEBNER, B. A., REES, J. R., EISENBERG, L. et al. (1966). In: H. P. DAVID (ed.) *International Trends in Mental Health*. New York, Mc Graw-Hill.
- (32) CARTER, C. H. (ed.) - Medical aspects of mental retardation (1965). Springfield, Thomas.
- (33) TREDGOLD, R. F. & SODDY, K. (1963) - Tredgold's Textbook of mental deficiency (10 ed.). London, Baillière, Tindall and Cox.
- (34) EISENBERG, L. (1963) - Preventive psychiatry. *Ann. Rev. Med.*, **13**, 343.
- (35) BISHOP, J. & DAVID, D. M. (1966) - New Horizons in Medicine. Princeton, Dow Jones.
- (36) Expert Committee on Drugs liable to produce addiction, 6th report (1956) - *WHO Techn. Rep.*, **102**, **12**, 12-21.
- (37) The New York Academy of Medicine. Committee on Public Health. Misuse of valuable therapeutic agents: barbiturates, tranquilizers and amphetamines (1964) - *Bull. New York Ac. Med.*, **40**, 972.
- (38) HALLSTEIN, L. C. (1965) - Toxicity of psychotherapeutic drugs. *Practitioner*, **194**, 72-84, 1965. Psychopharmacological Drugs. *J. Amer. med. Ass.*, **190** (5), 411-413.
- (39) SANDUSK, J. F. et al. (1965) - Symposium on Non-narcotic Addiction. Size and extent of the problem. *J. Amer. med. Ass.*, **196** (8) 707-717.
- (40) SMITH, J. A., FORSTER, M. V. jr & RUDY, L. H. (1963) - Tranquilizers and Energizers-or neither? A Symposium. *Postgraduate Med.*, **33**, 347-354.
- (41) ESSIG, C. F. (1966) - Newer sedative drugs that can cause states of intoxication and dependence of barbiturate type. *J. Amer. med. Ass.*, **196**, 714.
- (42) ROSE, T. P. (1958) - The use and abuse of tranquilizers. *Canad. med. Ass. J.*, **78**, 144.
- (43) COLE, J. O., KLEMAN, G. L. & JONES, R. T. (1960) - Drug therapy. In: E. A. SPERGL (ed.) *Progress in Neurology and Psychiatry*. New York, Grune & Stratton.
- (44) BERGER, F. M. (1964) - The tranquilizers decade. *J. Neuropsychiatry*, **6**, 403.
- (45) BLOOM, R. H. & FENKELHOUER, M. L. (1965) - *Amer. Psychologist*, **20**, 208.