# MÉMOIRE

1968

présenté à la

# FACULTÉ des SCIENCES de LILLE

pour l'obtention du

# DIPLOME D'ÉTUDES SUPÉRIEURES

« SCIENCES NATURELLES »

par

**Bernard DEWEER** 

# Effets d'une Elévation Expérimentale du Niveau de Vigilance sur la Consolidation d'un Apprentissage à Essai Unique Chez le Rat

Présenté en Septembre 1968 devant la commission d'examen

M M.

V. BLOCH

Président

S. BOUISSET

1. F. LE NY

Examinateurs

EFFETS D'UNE ELEVATION EXPERIMENTALE DU

NIVEAU DE VIGILANCE SUR LA

CONSOLIDATION D'UN APPRENTISSAGE A ESSAI UNIQUE

CHEZ LE RAT

# SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Données relatives à l'existence de la période	
de consolidation	3
I. Ferturbation de la consolidation mnésique	3
A. Interruption de la période de consolidation	
au moyen de l'électrochoc	3
l - Données expérimentales	4
2 - Problèmes méthodologiques	6
B. Interruption de la période de consolidation	
au moyen d'autres agents	11
1 - Anoxie	11
2 - Modifications thermiques	11
3 - Décortication fonctionnelle par	
dépression corticale envahissante	12
4 - Drogues	12
II. Facilitation de la consolidation mnésique	14
A. Facilitation au moyen de drogues	14

a) Strychnine	14
b) Diphenyldiazadamantanol	15
2 - Administration du traitement après les essais	16
3 - Autres drogues	
4 - Problèmes méthodologiques posés par	
l'emploi des drogues	17
a) Administration du traitement	
avant les essais	17
- Dissociation	17
- Effets périphériques et effets centraux	18
b) Problèmes généraux	18
- Effets de la dose	
- Effets de la répétition	18
- Différences individuelles	19
5 - Conclusion	
B. Stimulation intra-cérébrale	19
DEUXIEME PARTIE: Technique d'apprentissage à essai unique	
I. Apprentissage en un seul essai	22
II. Techniques et procédure	22
A. Techniques et méthodes	23
l - Animaux utilisés	23
2 - Implantation des électrodes	23
3 - Déclenchement de la stimulation	24

1 - Administration du traitement avant les essais 14

4 - Déclenchement de l'anesthésie	
5 - Contrôle histologique	25
•	
B. Dispositif expérimental	26
l - Circuit d'enregistrement	26
2 - Circuit de renforcement	26
III. Procédure expérimentale	
A. Enregistrement de l'électrocorticogramme et	
mesure des seuils d'éveil par stimulation ré-	
ticulaire	27
	i
l - Seuil d'éveil cortical	27
2 - Seuil d'éveil comportemental	28
B. Stimulation réticulaire	*
1 - Détermination de la valeur de la	
stimulation réticulaire	28
2 - Procédure de stimulation	28
IV. Situation expérimentale	
1 - Apprentissage préalable	29
2 - Apprentissage en un seul essai	30
3 - Examen de la rétention du second	
apprentissage	30

V. <u>Hypothèses de travail</u>	30
TROISIEME PARTIE : Résultats expérimentaux	
I. Expérience 1	32
A. Déroulement de l'expérience	32
B. Résultats	
1. Egalisation des groupes lors du	
conditionnement préalable	33
- rapidité de l'apprentissage	
- discrimination	
2. Résultats lors de l'examen de la rétention	34
II. Expérience 2	
A. Déroulement de l'expérience	40
1. Technique et procédure	40
2. Groupes expérimentaux	40
B. Résultats	
1. Egalisation des groupes lors du	
conditionnement préalable	43
2. Effet de l'interruption de la phase	
de consolidation	43

3. Eff	ets de la stimulation réticulaire	46
	a) Effet d'une stimulation suivie	
	d'une anesthésie	46
	b) Effet de la stimulation seule	49
	c) Traitements expérimentaux et	
	activité de s sujets	50
	d) Problèmes méthodologiques	57
DISCUSSION GENERALE ET CONC	LUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE		65

#### INTRODUCTION

De nombreux travaux, tant en psychologie expérimentale (voir revues de question par Florès, 1962, 1964) qu'en psychophysiologie (Glickman, 1961; Hoagland, 1966) ont suggéré l'existence de deux phases au moins dans les processus d'acquisition et de stockage de l'information par le cerveau.

Depuis l'hypothèse de la persévération des traces mnésiques (Müller et Pilzecker, 1900), selon laquelle l'activité nerveuse mise en jeu par un apprentissage ne s'arrêterait pas dès la fin de l'exercice, mais se prolongerait pendant une certaine durée, tout en s'atténuant petit à petit, un grand nombre d'auteurs ont cherché à mettre en évidence une "période de consolidation ", dont l'intégrité serait nécessaire à la mise en mémoire de l'information. La durée de cette phase, probablement brève, varie considérablement suivant les auteurs : elle serait pour certains de l'ordre de quelques secondes (Chorover et Schiller, 1965 a, 1965 b; Sprott, 1966; Sprott et Waller, 1966), pour d'autres de l'ordre de plusieurs heures (Burès et Buresova, 1963).

Ce processus nerveux de persévération serait suivi de changements au niveau moléculaire. Cette seconde phase, qui correspondrait au stockage de l'information proprement dit, impliquerait des transformations quantitatives et qualitatives des acides nucléiques et des protéines réceptrices dans les cellules nerveuses (Hyden et Egyhazi, 1963; John, 1967), et peut-être dans le tissu glial (Galambos, 1961; Hyden et Egyhazi, 1963).

Nous ne considérons dans ce travail que la première de ces deux phases, la période de consolidation.

Dans une première partie, nous examinerons les données relatives à l'existence de cette phase de consolidation. Nous nous sommes limités aux seules données apportées par l'expérimentation sur l'animal, et aux problèmes méthodologiques que soulève cette expérimentation.

La seconde partie est consacrée à la description de la technique originale d'apprentissage à essai unique utilisée lors de ce travail. Dans la troisième partie, nous exposerons les résultats de nos expériences, qui peuvent se définir comme une tentative de facilitation des processus de consolidation mnésique, notre hypothèse étant que ces processus sont fonction du niveau de vigilance.

# PREMIERE PARTIE

DONNEES RELATIVES A L'EXISTENCE DE LA PERIODE DE CONSOLIDATION Les travaux en psychologie expérimentale, et notamment les études de l'interférence rétroactive, n'ont abouti jusqu'ici qu'à des résultats contradictoires ou tout au moins divergents (Archer et Underwood, 1951; Mc Geoch et Irion, 1952, cités par Florès, 1962). Il est possible que cet échec soit dû au fait que, dans ce type de travaux, les interférences rétroactives produites par l'acquisition d'une tâche B peu après l'acquisition d'une tâche A soient trop faibles pour perturber de façon intense les processus de persévération postulés par Müller et Pilzecker.

Une autre approche du problème consiste à perturber l'activité neurophysiologique supposée impliquée dans l'acquisition et la rétention d'informations nouvelles, soit au moyen d'une agression physique violente (électrochoc), déclenchée pendant la phase supposée de persévérs tion, soit par administration au cours de cette même phase de drogues (à effets stimulants ou dépressifs), soit encore par modification de certains éléments du milieu extérieur ou intérieur nécessaires au fonctionnement normal du système nerveux (anoxie ou refroidissement). De tous les agents extérieurs, ce sont les drogues et l'électrochoc qui ont été les plus utilisés.

#### I. Perturbation de la consolidation mnésique

# A. Interruption de la période de consolidation au moyen de l'électrochoc

On a constaté que l'application de l'électrochoc à des sujets humains relevant de la clinique neuropsychiatrique entraîne chez ces sujets des troubles de la mémoire, et notamment des amnésies rétrogrades (Russel et Nathan, 1946): les sujets sont incapables de se rappeler les

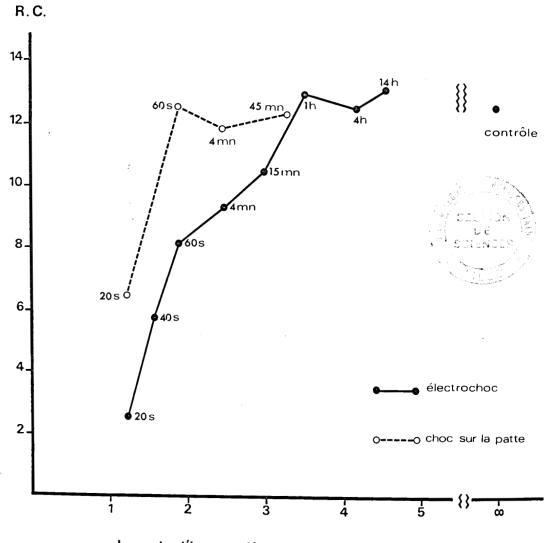
faits survenus dans les quelques secondes qui ont précédé le traitement, alors que les souvenirs plus anciens sont moins touchés.

De nombreux chercheurs ont tenté de retrouver ces faits chez l'animal.

#### 1. Données expérimentales

C'est à Duncan (1948) que l'on doit la première expérience mettant en évidence l'action perturbante de l'électrochoc sur la consolidation des traces mnésiques. Les sujets, qui ont préalablement appris un labyrinthe où ils devaient toujours tourner à droite, apprennent un labyrinthe où ils doivent toujours tourner à gauche. Après chaque essai du second apprentissage, ils reçoivent un électrochoc; selon les groupes, l'intervalle entre l'essai et le traitement expérimental varie. On constate que l'électrochoc perturbe d'autant plus l'apprentissage qu'il a été appliqué plus tôt après les essais.

Dans une seconde expérience de Duncan (1949), les sujets doivent apprendre à éviter un choc électrique, dans une cage à deux compartiments. Ils subissent 18 essais, à raison d'un essai par jour. Après chaque essai, les sujets des 8 groupes expérimentaux reçoivent un électrochoc, l'intervalle essai-traitement variant selon les groupes de 20 secondes à 14 heures. Les résultats montrent que <u>la performance des sujets est d'autant plus faible que le traitement expérimental est temporellement plus proche de l'essai</u>. D'autre part, l'action perturbante de l'électrochoc ne se manifeste plus si l'intervalle séparant les essais du traitement est supérieur à une heure. Enfin, si on remplace l'électrochoc par un choc sur les pattes, on constate que la performance n'est plus perturbée que dans le cas où l'intervalle essai-traitement est de 20 secondes (Fig. 1).



Log de l'intervalle essai\_traitement

# Figure 1.

Effet d'un électrochoc appliqué après chaque essai sur l'acquisition d'un conditionnement d'évitement. Rôle de l'intervalle séparant l'essai du traitement.

Par comparaison, effet d'un choc sur les pattes.

En abscisse, l'intervalle séparant les essais du traitement.

En ordonnées, le nombre moyen de réponses conditionnées.

Duncan interprète ses résultats dans le sens d'une vérification expérimentale de l'hypothèse de Müller et Pilzecker. D'après lui, la durée de la période de consolidation est inférieure à 1 heure, et n'excèderait même probablement pas 15 minutes.

Plus récemment, Leukel (1957) a mis en évidence le même phénomène, en utilisant un protocole expérimental très différent de celui de Duncan. Les sujets ont pour tâche d'apprendre un labyrinthe aquatique. Ils sont divisés en cinq groupes, dont quatre expérimentaux. Les sujets contrôles ne subissent pas de traitement; les animaux expérimentaux reçoivent tous un électrochoc après chacun des dix premiers essais de l'apprentissage, les intervalles essai-électrochoc étant respectivement de 1 mn, 5 mn, 30 mn et 2 heures.

A partir du onzième essai, ces traitements sont interrompus. On constate alors que le groupe qui a subi des électrochocs deux heures après les dix premiers essais a moins bien appris que le groupe contrôle. Mais cette différence entre les deux groupes disparait après 7 essais sans traitement. Au contraire, pour les trois autres groupes expérimentaux, le retard par rapport aux sujets contrôles persiste pendant plus de 20 essais. Leukel en conclut, comme Duncan, que l'électrochoc a interféré avec la consolidation mnésique lors des dix premiers essais.

Thompson et Dean (1955) critiquent cependant ces résultats. D'après eux, l'accumulation des électrochocs dans les groupes expérimentaux a pu entraîner une dépression importante de l'état général des sujets. D'autre part, il se peut aussi que cette accumulation ait entraîné un conditionnement négatif. C'est pourquoi ces auteurs mettent au point

une technique ne demandant qu'une application des traitements. Les sujets sont conditionnés jusqu'à l'atteinte d'un certain critère de maîtrise; une fois ce critère atteint, ils reçoivent un seul électrochoc, avec des délais variant selon les groupes. Lors de l'examen de la rétention, on constate que les sujets qui ont reçu l'électrochoc moins d'une heure après l'atteinte du critère obtiennent des résultats significativement inférieurs à ceux des sujets contrôles. Les auteurs interprètent ces résultats comme une confirmation des travaux de Duncan.

Gerard (1955) aboutit à des conclusions analogues chez le hamster. Il constate que l'électrochoc interfère avec la fixation mnésique s'il est délivré avec un délai de une heure par rapport à l'essai. De même, Lee-Teng (1966), puis Lee-Teng et Sherman (1966) mettent en évidence l'action perturbante de l'électrochoc sur la consolidation des traces mnésiques chez le poulet.

#### 2. Problèmes méthodologiques

Tous ces travaux aboutissent donc aux mêmes conclusions: l'électrochoc perturbe l'acquisition d'une réponse s'il est délivré pendant la période de consolidation de celle-ci; mais il reste sans effet s'il est appliqué après la fin de cette période de consolidation.

Une autre interprétation, proposée par Coons et Miller (1960), puis reprise par Adams et Lewis (1962 a, 1962 b) est cependant vraisemblable. Selon ces auteurs, l'électrochoc entrainerait chez les sujets une forte réaction émotive; cette réaction se manifesterait à nouveau lorsque le sujet est replacé dans la situation expérimentale, ce qui provoquerait l'inhibition - et non l'oubli définitif - de la réponse préalablement apprise.

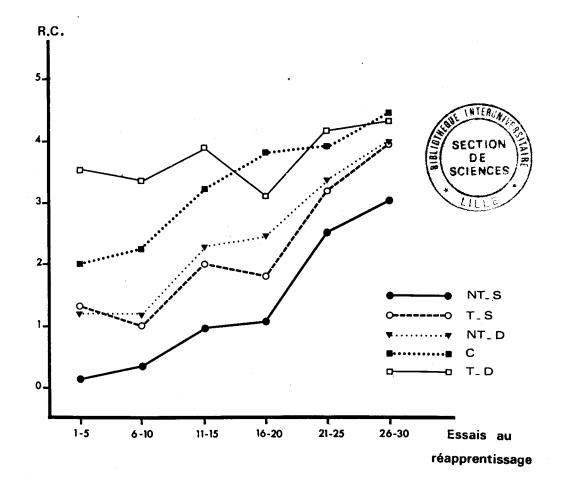


Figure 2. (D'après Adams et Lewis, 1962 b)

Nombre moyen de réactions d'évitement, en fonction des conditions dans lesquelles l'électrochoc a été administré.

T : groupes ayant fait l'acquisition de la réaction d'évitement

NT : groupes n'ayant pas fait l'acquisition de cette réaction

S : électrochoc donné dans la cage

D : électrochoc donné à l'extérieur de la cage

C : groupe contrôle

Dans un premier travail (1962 b), Adams et Lewis utilisent une situation expérimentale très proche de celle de Duncan. Trois groupes effectuent un apprentissage d'évitement. Après chaque essai, les sujets expérimentaux reçoivent tous un électrochoc, soit dans la cage expérimentale, soit à l'extérieur. Le groupe contrôle ne subit pas de traitement Enfin, deux autres groupes sont placés tous les jours dans la cage; ils n'apprennent pas la réponse d'évitement, mais reçoivent également un électrochoc chaque jour, soit dans la cage, soit à l'extérieur. Trois jours après le dernier électrochoc, tous les sujets sont replacés dans la cage et effectuent un réapprentissage (qui est en fait un apprentissage pour les deux derniers groupes).

On observe, pour les groupes expérimentaux comme pour les groupes témoins, que les sujets qui ont reçu l'électrochoc à l'extérieur de la cage obtiennent lors du réapprentissage des résultats nettement supérieurs à ceux des sujets qui avaient subi le traitement dans la cage. Ces résultats très nets (voir fig. 2) sont en accord avec l'hypothèse de Coons et Miller, selon laquelle une partie au moins de la réponse de l'organisme à l'électrochoc reste attachée à la situation dans laquelle a été délivré cet électrochoc. Il semblerait donc, d'après ces travaux, qu'il suffise que la situation d'apprentissage et la situation d'électrochoc soient bien distinctes pour que disparaissent la plupart des effets de l'électrochoc.

Un autre travail (Adams et Lewis, 1962 a) apporte de nouvelles données à l'appui des hypothèses de Coons et Miller. Dans la même situation expérimentale, Adams et Lewis montrent que la réponse compétitive conditionnée (constatée dans l'expérience précédente) peut être éteinte. En effet, des sujets qui ont reçu un électrochoc après chaque

essai d'un apprentissage n'acquièrent que très difficilement cet apprentissage. Mais si on replace ensuite ces sujets dans la cage expérimentale,
plusieurs fois de suite, sans qu'ils reçoivent aucune stimulation électrique, on observe une extinction des effets aversifs de l'électrochoc et la
performance constatée lors de l'examen de la rétention redevient pratiquement normale.

Plus récemment, Lewis et Adams (1963), puis Lewis et Maher (1965, 1966) et Adams, Peacock et Hamrick (1967) ont précisé cette hypothèse, selon laquelle l'action perturbante de l'électrochoc s'exercerait au moins autant sur la sphère affective que sur la sphère cognitive.

Devant cette alternative, de nombreux auteurs ont tenté de dissocier ces deux types d'effets attribués à l'électrochoc. Madsen et Mc Gaugh (1961) utilisent une technique d'apprentissage en un seul essai. L'appareillage consiste en une cage au milieu de laquelle se trouve une plateforme pouvant indifféremment être relevée ou abaissée. Le plancher de la cage et la plate-forme sont connectés de telle sorte que lorsque le rat saute sur le plancher, il ferme un circuit et reçoit un choc électrique sur les pattes.

Les sujets sont divisés en deux groupes, les animaux expérimentaux recevant un électrochoc 5 secondes après le choc sur les pattes. Les auteurs observent une proportion de réponses de saut significativement plus grande pour ces sujets expérimentaux. Or, si effectivement l'électrochoc avait des effets aversifs, il devrait au contraire entraîner des réponses d'évitement. Les auteurs interprètent donc leurs résultats comme une confirmation de l'hypothèse de la consolidation des traces mnésiques.

D'autre part, en faisant varier l'intensité de l'électrochoc, Weisman (1963, 1964) montre que seuls les électrochocs d'intensité supramaximale entraînent une amnésie rétrograde. Par la suite, Mc Gaugh et Madsen (1964) ont pu dissocier les deux effets de l'électrochoc en en faisant varier l'intensité. Leur conclusion est que l'électrochoc entraîne à la fois une amnésie rétrograde et des effets aversifs. Cependant, ces effets aversifs ne sont provoqués que par des traitements " subliminaires ", c'est-à-dire ne provoquant pas de convulsions ( et on ne constate pas dans ce cas d'amnésie). Enfin, les auteurs remarquent que ces effets punitifs ne se manifestent qu'après l'administration de plusieurs électrochocs consécutifs.

Utilisant une autre technique d'apprentissage en un seul essai, Heriot et Coleman (1962) obtiennent également des résultats à l'appui de la théorie de la persévération. Depuis, de nombreuses expériences (Hudspeth, Mc Gaugh et Thompson, 1964; King, 1965), où les éventuels effets de peur étaient contrôlés, ont abouti à des résultats similaires.

En définitive, bien qu'il soit donc généralement admis que l'électrocgoc peut induire la peur chez les sujets, la plupart des auteurs pensent que ces effets n'apparaissent que lorsque les traitements sont répétés; dans le cas d'apprentissages à essai unique, les effets d'amnésie entraînés par de tels traitements semblent être déterminants. Mais le problème de l'interprétation des effets de l'électrochoc semble très difficile, et d'autres interprétations ont depuis été proposées (Nielson, 1968).

Enfin, Tenen (1965) constate que dans tous les travaux utilisant un apprentissage à essai unique, l'agent renforçateur est nocif (choc électrique), ce qui peut entraîner des interférences avec les éventuels effets aversifs de l'électrochoc, d'où une interprétation des résultats toujours difficile. Il met au point une technique d'apprentissage en un seul essai à renforcement positif.

Les sujets, privés de boisson, sont placés dans une cage dont l'un des murs comporte un tunnel, pendant quatre minutes par jour. Le comportement d'exploration, très important le premier jour, diminue rapidement. Le troisième jour, les sujets n'explorent plus la cage (voir fig. 3). Lors de la session suivante, un nouvel élément est introduit: l'exploration du tunnel permet aux sujets d'obtenir de l'eau. Les sujets ont donc accès à l'eau pendant 4 minutes, puis les traitements expérimentaux sont appliqués. On constate que, trois jours plus tard, lorsque les sujets sont replacés dans la cage pour l'examen de la rétention, le nombre d'explorations du tunnel a très nettement augmenté, sauf dans le cas où l'accès à l'eau avait été suivi d'un électrochoc (Fig. 3).

De nombreuses expériences semblent donc appuyer l'hypothèse de la consolidation des traces mnésiques; il est cependant difficile de tirer une conclusion nette de tous ces travaux. Mis à part le problème d'interprétation des effets de l'électrochoc, d'autres questions se posent On peut se demander, en particulier, s'il est valable de séparer ces effets de toutes les autres perturbations qu'entraîne l'électrochoc dans l'organisme car on ignore du même coup toutes les interactions possibles. L'utilisation de l'électrochoc a permis de poser le problème de la consolidation des

d'explorations

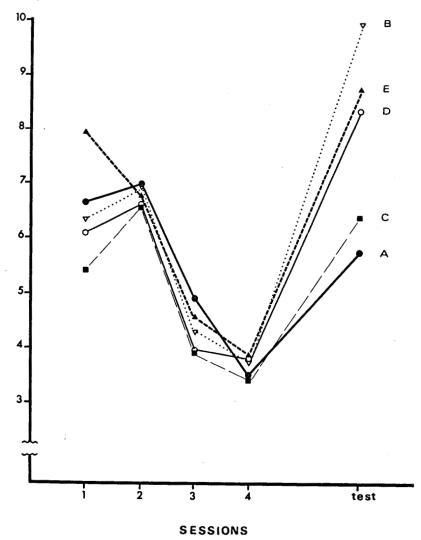




Fig. 3 - D'après Tenen (1965)

Nombre moyen d'explorations lors des quatre sessions de familiarisation et de la session test

Groupe A non renforcé ( ne reçoit pas d'eau )

Groupe B renforcé

Groupe C renforcé, électrochoc immédiat

Groupe D renforcé, électrochoc retardé

Groupe E renforcé, choc sur les pattes immédiat

traces mnésiques. Mais il semble nécessaire d'utiliser d'autres moyens d'intervention: parmi ces autres moyens, les plus employés ont été les drogues, l'anoxie, les modifications thermiques et la décortication fonctionnelle par dépression corticale envahissante.

#### B. Interruption de la période de consolidation au moyen d'autres agents

#### 1. Anoxie

L'anoxie est un des agents capables d'interrompre le processus nerveux de la consolidation mnésique; Hayes (1953), dans une expérience d'apprentissage de labyrinthe, a montré que l'anoxie avait les mêmes effets perturbateurs que l'électrochoc, si elle est appliquée moins d'une heure après chaque essai.

De même , Thompson (1957) reprend la technique de discrimination horizontale-verticale utilisée préalablement par Thompson et Dean (1955), mais en remplaçant l'électrochoc par l'anoxie. Il montre que l'anoxie (325 mm Hg d'altitude simulée) a une action perturbatrice sévère sur l'apprentissage, et qu'une anoxie plus sévère (250 mm Hg d'altitude simulée) a des effets pl us violents. Il semble que l'électrochoc et l'anoxie agissent sur la consolidation mnésique d'une manière très compara ble, puisque l'application successive de deux électrochocs, ou l'application combinée d'un électrochoc et d'une anoxie, n'entraînent pas un déficit plus important que celui qui est dû à un électrochoc unique.

#### 2. Modifications thermiques

Essman et Sudak ont montré que des rats refroidis 10 minutes après un apprentissage d'évitement en un seul essai présentent des déficits de la rétention.

#### 3. Décortication fonctionnelle par dépression corticale envahissante

La dépression corticale envahissante de Leào, qui provoque une décortication fonctionnelle temporaire, est utilisée par Bures et Buresova (1963) dans une expérience d'apprentissage discriminatif droitegauche. Ces auteurs montrent que la dépression corticale a les mêmes effet perturbateurs que l'électrochoc, si elle est appliquée une ou deux heures aprè les essais. Ils observent encore un déficit si le délai séparant l'apprentissage du traitement est de six heures.

De nombreux auteurs ont tenté de retrouver ces résultats. Parmi eux, Kupfermann (1965) n'a pu mettre en évidence le rôle perturbateur de la dépression corticale, lors d'un apprentissage discriminatif horizontal-vertical à renforcement alimentaire. Au contraire, Pearlman (1966), lors de l'apprentissage en un essai d'une réponse d'évitement passif, a concluque la dépression corticale et l'anesthésie à l'éther avaient les mêmes effets sur la consolidation des traces mnésiques, lorsqu'elles sont appliquées moins de dix minutes après l'essai.

#### 4. Drogues:

Leukel (1957) a tenté d'interrompre le processus de consolidation au moyen d'un anesthésique, lors de l'apprentissage d'un laby-rinthe aquatique. Il a constaté que les animaux qui reçoivent immédiatement après chaque essai une injection intrapéritonéale de thiopenthal apprennent plu lentement que des animaux contrôles. Après l'interruption de ce traitement, i faut encore aux sujets expérimentaux une dizaine d'essais avant que leur performance ne rattrape celle des témoins.

Cette action des anesthésiques a été depuis retrouvée par de nombreux auteurs. Ainsi, Essman et Jarvik (1961), puis Abt, Essman et Jarvik (1961), lors d'apprentissages d'évitement en un essai, ont montré qu l'anesthésie par inhalation d'éther, si elle est appliquée moins de 24 minutes après l'essai, en perturbe fortement la rétention. De même, dans un travail récent, Holland (1967) a montré que des injections de pentobar bital, pratiquées après chaque essai de l'apprentissage d'un labyrinthe de type Hebb-Williams, rendent cet apprentissage extrêmement difficile. De façon générale, de nombreux auteurs ont montré que le déficit constaté lors de l'examen de la rétention était d'autant plus sévère que le délai entre les essai et les traitements était plus court, retrouvant ainsi le gradient d'amnésie rétrograde déjà observé avec l'électrochoc.

Doty et Doty (1964) étudient l'effet d'un tranquillisant, l'hydrochloride de chlorpromazine, sur l'apprentissage d'une réponse d'évitement simple. Ils étudient d'autre part le rôle de l'âge des sujets. Ces auteurs montrent :

- que la performance des sujets témoins ne varie pas significativement avec l'âge.
- que, lorsque le délai essai-traitement est très court, la performance est très déprimée pour tous les sujets expérimentaux, quelque soit leur âge.
- que lorsque l'intervalle essai-traitement est plus long la performance n'est déprimée que pour les groupes d'âges extrêmes.

Enfin, Pearlman, Sharpless et Jarvik (1961) ont comparé l'action de plusieurs agents sur la consolidation mnésique lors d'un apprentissage d'évitement en un seul essai ; ils ont obtenu les résultats suivants

- l'anesthésie, administrée dans les quelques minutes qui suivent un essai, entraîne une altération de la rétention de la réponse acquise lors de cet essai. L'importance de ces effets dépend de l'intervalle s'écoulant entre l'essai et l'anesthésie.
- le pentothal, administré par voie intraveineuse, est plus efficace que l'éther pour perturber la mémorisation.

- une seule convulsion, induite par injection de pentylenetetrazol, fait disparaître complètement la réaction d'évitement, si elle a
lieu moins de huit heures après l'essai. Même si le délai est de quatre jours,
on observe encore des déficits lors de l'examen de la rétention, effectué le
lendemain de l'injection.

D'autre part, un certain nombre de chercheurs ont récemment montré que plusieurs drogues (strychnine, nicotine, pentylenetetrazol) pouvaient provoquer à certaines doses des effets perturbateurs sur les processus de consolidation mnésique, mais pouvaient à d'autres doses entraîner des effets inverses, facilitateurs.

## II. Facilitation de la consolidation mnésique

Ayant constaté que les drogues qui perturbent la consolidation des traces sont la plupart du temps des agents qui dépriment l'activité du système nerveux central, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse complémentaire selon laquelle des traitements qui faciliteraient l'activité nerveuse centrale pourraient également entraîner des effets facilitateurs sur la mémorisation. Des expériences ont été faites avec de nombreuses drogues (strych nine, picrotoxine, 1757 I, S.).

# 1. Facilitation au moyen de drogues

#### 1. Administration du traitement avant les essais

a) Strychnine: plusieurs travaux récents ont montré que l'on pouvait faciliter l'apprentissage par des injections de sulphate de strychnine, si les doses utilisées sont insuffisantes pour provoquer des convulsions.

Mc Gaugh et Petrinovitch (1959) ont montré que des rats qui subissent chaque jour une injection de sulphate de strychnine, 10 minutes avant chaque série de 5 parcours dans un labyrinthe, font moins d'erreurs que des sujets contrôles et atteignent plus rapidement le critère de 5 parcours corrects sur 6. Plus récemment, Mc Gaugh (1961) a montré que le sulphate de strychnine pouvait avoir soit des effets facilitateurs, soit des effets perturbateurs sur l'apprentissage d'un labyrinthe. Si on utilise une dose très faible (0,33 mg/kg), on observe que les meilleurs sujets expérimentaux font moins d'erreurs que les sujets témoins. Inversement, avec une dose de 1 mg/kg, les sujets expérimentaux les moins bons font significativement plus d'erreurs que les moins bons des sujets contrôles.

Ces effets facilitateurs de la strychnine ne se limitent pas à l'apprentissage de labyrinthe. Mc Gaugh et Thompson (1962) les ont retrouvés lors d'une tâche de discrimination visuelle avec renforcement négatif par un choc électrique. Pour deux souches de rats différentes, on observe que les sujets qui ont reçu une injection de strychnine 6 minutes avant chaque essai atteignent le critère de maîtrise de l'apprentissage significativement plus vite que les animaux contrôle (injection de sérum physiologique).

# b) Diphenyldiazadamantanol (1757 I.S.)

On a également montré que ce composé synthétique agissant sur le système nerveux de la même façon que la strychnine peut faciliter les apprentissages s'il est administré peu avant les essais.

Mc Gaugh, Westbrook et Burt (1961), travaillant sur 3 souches de rats (S1 et S3, descendants des souches "Tryon maze-bright" et "Tryon maze-dull", et F1, première génération de croisement entre ces deux souches), étudient l'action de ce composé sur l'apprentissage d'un labyrinthe. Pour chaque souche, un groupe expérimental subit une injection de 1757 I.S.

10 minutes avant chaque série d'essais. Les résultats montrent que :

- pour les groupes contrôles, les rats S1 sont meilleurs que les S3, les F1 obtenant des résultats intermédiaires.

- pour les sujets expérimentaux, on n'observe pas de différence entre les trois souches. Cependant, les résultats des trois groupes expérimentaux sont aussi bons que ceux du meilleur groupe contrôle. La drogue n'a donc pas eu d'effets facilitateurs chez les sujets S1, mais en a provoqués pour les sujets F1 et surtout S3. Ces résultats ont été retrouvés par Mc Gaugh, Westbrook et Thompson (1962) avec un autre type de labyrinthe et une seule souche de rats.

Cependant, dans tous ces travaux, les injections ont lieu avant les essais ; il est possible, dans ces conditions, que les effets observés, dits"facilitateurs", ne soient en fait que des effets sur la motivation des sujets. On peut se demander s'il est légitime de comparer les résultats de sujets normaux et de sujets qui, au moment où ils ont appris, étaient encore sous l'effet de la drogue.

# 2. Administration du traitement après les essais

Mc Gaugh (1959) a pu montrer que des rats qui reçoivent une injection de strychnine (0,33 à 1,5 mg/kg) après chaque essai de l'apprentissage d'un labyrinthe apprennent plus vite que des sujets contrôles (injection de solution saline). Par la suite, Mc Gaugh et Thompson (1962) ont mis de nouveau en évidence ce phénomène de "facilitation rétrograde" et mis en parallèle cette facilitation avec l'amnésie rétrograde induite par l'électrochoc (les effets étant, dans les deux cas, d'autant plus importants que l'intervalle essai-traitement est plus court). De même, Mc Gaugh, Westbrook et Thompson (1962) ont retrouvé les effets facilitateurs du 1757 I.S., en administrant cette drogue après chaque essai. Ces résultats ont été confirmés

plus récemment par Westbrook et Mc Gaugh (1964), dans une expérience de labyrinthe avec renforcement positif, pour deux souches de rats.

#### 3. Autres drogues :

Quelques chercheurs ont cherché à voir si les effets de la strychnine et du 1757 I.S. pouvaient être obtenus avec d'autres stimulants de l'activité nerveuse. Breen et Mc Gauch (1961) ont montré que de faibles doses de picrotoxine administrées peu après chaque essai facilitent l'apprentissage d'un labyrinthe. Krivanek et Mc Gauch (1967) ont pu montrer que l'action facilitatrice du pentylenetetrazol, si elle varie avec la dose et la souche d'animaux utilisée, se manifeste aussi bien avec un renforcement positif qu'avec un renforcement négatif.

## 4. Problèmes mé thodologiques posés par l'emploi des drogues

Les problèmes sont au moins aussi nombreux et complexes que dans le cas de l'électrochoc. Certaines questions précises sont posées par l'administration de drogues avant les essais ; d'autres problèmes plus généraux se posent pour tous les travaux.

# a)Administration du traitement avant les essais

α) Dissociation : on a constaté, dans de nombreuses expériences, qu'il existait des différences considérables, chez un même animal, selon que celui-ci était drogué ou non. Ainsi, des réactions acquises par un sujet alors qu'il est drogué peuvent ne pas se transférer, ou mal se transférer, à l'état normal ; on ne peut plus provoquer la réponse à l'état normal, alors qu'elle réapparait si le sujet est drogué de nouveau. Pour tous les travaux où les injections étaient pratiquées avant les essais, un sérieux problème d'interprétation se pose : lorsqu'on constate, le jour du test, que les sujets ont oublié ce qu'ils avaient appris la veille alors qu'ils étaient drogués, est-ce une amnésie véritable ou un phénomène de dissociation ?

β) Effets périphériques et effets centraux : comme l'électrochoc, les drogues n'ont pas seulement un effet direct sur les structures nerveuses centrales impliquées dans la mémorisation, mais aussi sur les récepteurs et les effecteurs. Il est souvent difficile de séparer nettement ces deux actions ; une drogue qui n'aurait que des effets périphériques peut quand même perturber un apprentissage en altérant la saisie de l'information ; inversement, tout changement d'excitabilité au niveau central se traduit par des changements à la périphérie.

# b) Problèmes généraux :

a) Effets de la dose : les travaux de Mc Gaugh ont mis en évidence le rôle important de la dose utilisée. Souvent, des auteurs choisis-sent une certaine dose parce qu'elle s'est avérée efficace dans d'autres travaux mais on sait (Mc Gaugh et Petrinovitch, 1965) qu'à dose égale, le pentylenetetra zol a des effets très différents selon la souche utilisée; d'autre part, pour une même souche, l'effet varie considérablement avec la difficulté de la tâche à mémoriser.

β) Effet de la répétition des traitements: la plupart des travaux avec les drogues étaient des apprentissages de labyrinthes, demandant toujours plusieurs essais et plusieurs administrations des traitements. D'une part, on peut se demander si la répétition des traitements n'entraîne pas - comme pour l'électrochoc - des effets aversifs plus importants que les effets d'amnésie. D'autre part, avec certaines drogues (phénobarbital par exemple), l'effet varie avec la répétition, et on peut constater soit une augmentation de la tolérance à la drogue, soit au contraire une sensibilisation; enfin, la répétition des traitements peut entraîner des effets métaboliques importants, les quels interviennent indirectement sur la mémorisation.

Différences inter-individuelles: il n'est pas sûr que la même dose de drogues, administrée à des sujets différents, provoque chez ces sujets les mêmes effets. Au contraire, on a montré que certaines drogues avaient tel effet sur des rats de tels poids, et des effets différents, voire inverses, sur des sujets plus lourds, la dose (en mg/kg) étant strictement la même. Cependant, les effets vont le plus souvent dans le même sens chez tous les sujets; mais on ne peut affirmer sans un risque d'erreur important qu'ils seront identiques.

#### 5. Conclusion

Malgré tous ces problèmes, l'emploi des drogues apporte un ensemble de données qui recoupent sur de nombreux points les données apportées par l'expérimentation avec l'électrochoc. En particulier, dans un cas comme dans l'autre, les effets sont d'autant plus importants que le traitement a été appliqué plus tôt après l'essai.

D'autre part, les drogues ont permis de mettre en évidence des effets non plus seulement inhibiteurs, mais également facilitateurs.
On constate, de façon générale, que les drogues qui perturbent l'apprentissage
sont celles qui dépriment l'activité nerveuse (barbituriques, tranquillisants)
ou qui la perturbent violemment (forte dose d'excitant), alors que celles qui
facilitent les acquisitions sont celles qui augmentent cette activité nerveuse
(excitants à faible dose).

#### B. Stimulation intra-cérébrale

Glickman (1958) a étudié, lors d'un apprentissage d'évitement en un seul essai, l'effet de la stimusation de la formation réticulaire activatrice sur la mémorisation. Au moyen de stimulations de longue durée, et de tension élevée, il a mis en évidence un phénomène d'amnésie rétrograde.

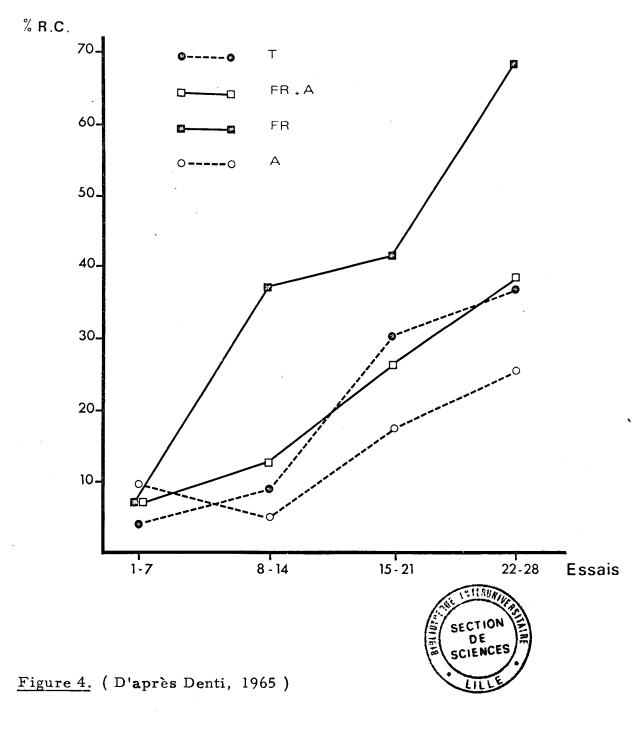
Mahut (1962) a également cherché à intervenir sur l'activité du système réticulaire, dans une expérience d'apprentissage de labyrinthe. Elle a administré une brève stimulation réticulaire de tension beaucoup plus faible que celle utilisée par Glickman, immédiatement après chaque essai. Mais elle n'a pu mettre en évidence aucun effet significatif.

Denti (1965) a étudié, lors d'un apprentissage d'évitement de l'immersion, l'effet d'une stimulation réticulaire ménagée (tension inférieure aux seuils d'éveil cortical et comportemental) et fractionnée sur la phase de consolidation. Elle a obtenu les résultats suivants (Bloch, Denti et Schmaltz, 1966):

- une anesthésie au pentothal, administrée 90 secondes après chaque essai, rend très difficile l'acquisition de la réponse d'évitement (Fig. 4, groupe A).
- la stimulation réticulaire fractionnée et ménagée, appliquée pendant les 90 secondes qui suivent chaque essai, facilite de façon significative l'apprentissage (Fig. 4, groupe FR).

#### Ces auteurs en concluent :

- à partir des résultats du groupe FR + A, que la stimulation réticulaire agit sur la durée de la phase de consolidation. Lorsque l'anesthésie interviendrait (juste après la stimulation), la période de consolidation serait déjà terminée, ce qui expliquerait le fait qu'on n'observe plus de déficit par rapport aux sujets témoins.
- à partir des résultats du groupe FR, que la stimulation réticulaire a accéléré l'apprentissage en agissant sur l'efficacité du processus nerveux de consolidation.



Effets de l'anesthésie et de la stimulation réticulaire sur l'acquisition d'un conditionnement d'évitement de l'immersion.

Groupe A: anesthésie 90 secondes après chaque essai

Groupe FR+A: anesthésie après stimulation réticulaire de 90 secondes

Groupe FR : stimulation réticulaire de 90 secondes après chaque essai

Groupe T: témoin (sérum physiologique 90 secondes après chaque essai)

Enfin, les auteurs ont pratiqué, à la fin du conditionnement, des tests actographiques, qui montrent que l'activité des sujets en fin d'expérience ne diffère pas significativement entre les groupes.

Cependant, malgré toutes les précautions prises, quelques problèmes sub sistent. D'une part, le choix de l'agent interrupteur de la phase de consolidation est délicat. Le pentothal, utilisé dans ce travail, demande pour agir un temps relativement long, et surtout très variable d'un sujet à l'autre; il se peut que, chez quelques sujets, ce temps d'action ait été particulièrement long, et que le pentothal n'ait agi que trop tardivement pour perturber sérieusement l'apprentissage. Peut-être est-ce là une des raisons pour lesquelles les auteurs n'ont pu mettre en évidence une différence significative entre les sujets témoins et les animaux anesthésiés. D'autre part, on peut se demander si les injections de pentothal et les stimulations réticulaires, répétées chaque jour, n'ont pas pu influencer l'état général des sujets. Enfin et surtout, il peut s'être produit des augmentations de la tolérance au pentothal ou au contraire des phénomènes de sensibilisation, comme nous l'avons vu plus haut, ce qui rend toujours difficile l'interprétation des résultats.

C'est pourquoi nous avons voulu reprendre ce travail, en tentant d'éliminer quelques-unes des difficultés soulevées plus haut. Nous avons utilisé le même plan expérimental, mais avec une technique très différent, dont l'exposé fait l'objet de la seconde partie.

# DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE

A ESSAI UNIQUE

#### I. Apprentissage en un seul essai

Comme nous l'avons vu dans la première partie, de nombreux auteurs ont mis au point des techniques d'apprentissage à essai: unique, qui offrent l'avantage d'éliminer les problèmes posés par la répétition des traitements. Cependant, la plupart de ces techniques impliquent un agent renforçateur violent, presque toujours nocif (Essman et Alpern, 1964). Elles ne sont donc pas non plus entièrement satisfaisantes, car cet agent violent peut entraîner des effets aversifs qui risquent d'interférer avec les processus de consolidation mnésique. Un agent tel que le choc électrique risque d'agir au moins autant sur la motivation des sujets que sur la mémorisation. Enfin, il entraîne des élévations brutales du niveau de vigilance.

Un seul auteur, Tenen, a mis au point une méthode d'apprentissage à essai unique avec un renforcement positif, ce qui élimine la plupart de ces objections. Mais, comme nous l'avons vu plus haut, la technique de Tenen est entièrement fondée sur un comportement très variable d'un sujet à l'autre, le comportement d'exploration. Or, de nombreux facteurs peuvent modifier ce comportement, et il semble difficile de dissocier, lors de l'examen de la rétention (voir fig. 3), le nombre d'explorations dûes effectivement à l'apprentissage antérieur de celles qui sont dûes à la motivation ou à l'activité spontanée des sujets.

#### II. Techniques et procédure

Nous avons choisi d'utiliser l'eau comme agent renforçateur essentiellement pour deux raisons - d'une part, ce type de conditionnement est relativement rapide.

- d'autre part, la situation n'est pas aversive et n'entrafne donc pas d'élévation importante de la vigilance, ce qui serait incompatible avec le but de notre expérience dans laquelle nous souhaitons contrôler avec précision ce facteur.

Enfin, le moment critique dans tout apprentissage à essai unique se situe lors de l'intervention de l'élément nouveau qui modifie la situation et entraîne la disparition d'une réponse au profit d'une conduite nouvelle. Cet élément nouveau ne pouvait dans notre expérience modifier trop profondément la situation; c'est pourquoi nous avons choisi une situation de transfert, bien moins difficile pour les sujets.

# 1. Techniques et méthodes

#### 1. Animaux utilisés

70 rats mâles, de souche Wistar, pesant au début de l'expérience environ 250 grammes, ont été utilisés lors de ce travail. Tous ces rats étaient porteurs d'électrodes implantées à demeure. L'implantation des électrodes a été effectuée une dizaine de jours avant le début de l'apprentissage.

#### 2. Implantation des électrodes

L'implantation des électrodes chroniques a été pratiquée sous anesthésie au pentothal (40 mg/kg, en injection intrapéritonéale), en utilisant un appareil stéréotaxique du type Horsley-Clarke pour le rat. Les électrodes réceptrices corticales étaient des boules d'argent, d'environ l'mm de diamètre, déposées au contact de la dure-mère. Ces électrodes étaient au nombre de trois : les deux premières, placées selon les sujets en dérivation frontofrontale ou fronto-pariétale, permettaient l'enregistrement de l'activité électri-

que corticale ; la troisième était utilisée comme électrode de terre.

L'électrode stimulatrice bipôlaire était constituée par des fils torsadés de palladium-argent, isolés sauf à leur extrémité. L'implantation a été effectuée stéréotaxiquement au niveau de la formation réticulaire mésencéphalique, d'après les coordonnées suivantes de De Groot (1959):

1,4 mm avant, 1,6 mm latéralement, et - 1,5 mm verticalement. Les électrodes réceptrices et stimulatrices étaient reliées à des connecteurs subminiatures, maintenus sur le crâne au moyen de résine acrylique.

Le jour de l'application des traitements expérimentaux (et ce seul jour), les animaux étaient reliés au dispositif de stimulation par un fil souple, qui leur laissait une entière liberté de mouvements.

#### 3. Déclenchement de la stimulation électrique :

Nous nous sommes inspirés du dispositif utilisé par Denti ; ce dispositif permet de délivrer une stimulation électrique intra-cérébrale suivant un schéma temporel standardisé que nous verrons plus loin.

Le courant sinusofdal de stimulation est fourni par un générateur de basses fréquences, réglé sur la position 300 Hz.

Cette source de courant est reliée à un programmateur à cycle réglable (Crouzet 222), qui permet

- d'une part, de fermer le circuit entre le générateur et l'électrode stimulatrice de l'animal pendant un temps préalablement déterminé
- d'autre part, de découper le courant en temps de passage et temps de repos.

Ce dispositif permet donc de régler la durée totale de la stimulation réticulaire, puis de la fractionner.

#### 4. Déclenchement de l'anesthésie

Nous avons déjà vu le problème que posent les injections en général; nous avons vu d'autre part que le pentothal, assez souvent choisi comme agent perturbateur de la consolidation, agissait trop lentement pour entraîner des effets très nets. Pour ces deux raisons, nous avons choisi d'utiliser un anesthésique agissant par inhalation, le fluothane, connu pour sa rapidité d'action.

Outre cette rapidité d'action (qui ne présente pratiquement aucune variabilité d'un animal à l'autre), le fluothane offre par rapport au pentcthal et aux autres anesthésiques injectables un second avantage non négligeable; on sait en effet que la durée des anesthésies au pentothal est très variable, même si la dose injectée est la même pour tous les sujets; au contraire, la narcose par inhalation de fluothane est de durée très facilement contrôlable, puisque les sujets se réveillent et ont un comportement tout à fait normal quelques minutes après la fin de l'application du traitement.

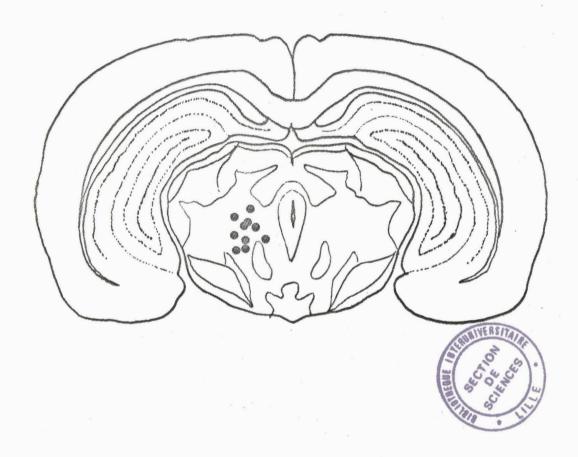
L'anesthésie a été délivrée au moyen d'un appareil "Fluotec Mark 2", permettant de pulvériser dans un mélange égal d'oxygène et d'air une concentration réglable de fluothane. La concentration en fluothane choisie pour notre expérience était de 2 %. Les animaux étaient maintenus sous anesthésie pendant deux heures.

#### 5. Contrôle histologique

En vue de vérifier l'emplacement de l'électrode bipôlaire de stimulation, tous les animaux stimulés lors de l'expérience ont été sacrifiés avec une dose massive d'éther; les cerveaux ont été prélevés, fixés au formol à 10 %, puis coupés au microtome à congélation et colorés

- soit à l'hémalun-éosine
- soit au rouge Soudan III

Nous avons pu ainsi vérifier que chez tous les animaux stimulés, l'électrode de stimulation se trouvait bien dans le tegmentummésen-céphalique. La figure 5, dessinée d'après une coupe histologique, montre l'em-



## Figure 5.

Emplacement des électrodes de stimulation pour dix des sujets stimulés. Schéma dessiné d'après une série de coupes histologiques dans le plan orthogonal de l'appareil de Horsley-Clarke ( plan : antérieur 1,8 mm ).

placement de l'extrémité de cette électrode chez la moitié des sujets ayant subi la stimulation.

#### 3. Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental est une cage rectangulaire (50 x 25 cm, hauteur des murs 30 cm), comportant dans l'un de ses murs un couloir d'entrée, séparé de la cage proprement dite par une porte coulissante pouvant être à volonté relevée ou abaissée (voir fig. 6).

Les deux faces latérales, situées à gauche et à droite de ce couloir, sont peintes, l'une en noir, l'autre en blanc; les deux autres faces et le couloir d'entrée sont en altuglas transparent.

Sur chacune des deux faces peintes sont fixés :

- l° une coupelle, peinte de la même façon que le mur correspondant, et destinée à recevoir de l'eau
- 2° un catheter permettant l'arrivée d'eau dans la coupelle. Ce catheter est protégé par un profilé d'aluminium, peint lui aussi
- 3° une pédale (3 cm x 5 cm), également peinte, et située à 3 cm au-dessus du plancher de la cage. Cette pédale peut être reliée à deux circuits :
- α) un circuit d'enregistrement : chaque appui du sujet sur la pédale déclenche un chronoscope, qui enregistre la durée de l'appui. Cette durée se ma rque également sur l'une des chaînes d'un inscripteur à deux plumes. Tout au long de l'expérience, chacune des deux pédales est reliée à un circuit d'enregistrement.
- β) un circuit de renforcement : chaque appui du sujet sur la pédale déclenche un relai et un temporisateur électronique. Ce temporisateur sert de pilote à un appareil permettant de délivrer automatiquement une quantité constante d'eau dans la coupelle. Ce temporisateur peut être réglé sur la position "2 secondes" ou sur la position "30 secondes" (voir fig. 7).

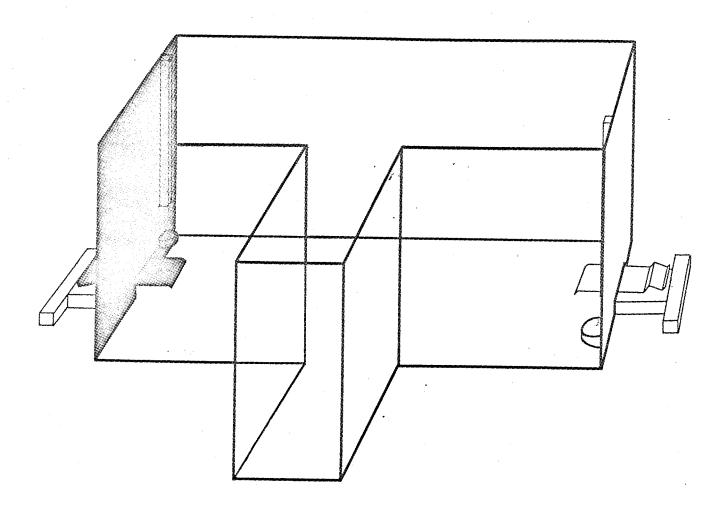
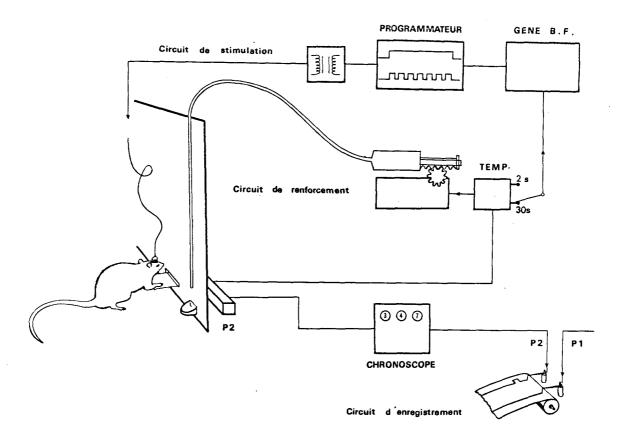


Figure 6.

Schéma de la cage expérimentale.



## Figure 7.

Schéma général du dispositif expérimental, mettant en évidence

- le circuit d'enregistrement ( totalisation des nombres d'appuis sur chacune des deux pédales )
- le circuit de renforcement ( distribution d'eau lors d'un appui sur la pédale renforcée )
- le circuit de stimulation ( déclenchement d la stimulation réticulaire ménagée et fractionnée, après l'apprentissage en un essai )

Lorsque le temporisateur est réglé sur la position "30 secondes", il peut être relié au circuit de stimulation que nous avons décrit plus haut.

Si le sujet appartient à un groupe qui ne doit pas subir la stimulation réticulaire, le circuit de renforcement n'est pas connecté au générateur basses fréquences.

#### III. Procédure expérimentale

# A. Enregistrement de l'électrocorticogramme et mesure des seuils d'éveil par stimulation réticulaire

#### 1°) Détermination du seuil d'éveil cortical

L'enregistrement de l'activité électrocorticale est pratiqué sur l'animal en liberté, dans une pièce d'observation insonorisée.

La stimulation est administrée pour la recherche de ce seuil lorsque le tracé électrocorticographique présente des ondes de grande amplitude et de fréquence de 5 à 8 c/s.

Les stimulations appliquées sont constituées par un courant de 300 c/s, d'une durée de 2 secondes. La recherche de ce seuil d'éveil cortical a été effectuée selon la technique proposée par Benoit et Bloch (1960) chez le chat.

Nous avons choisi comme réaction d'éveil un aplatissement du tracé débutant moins d'une seconde après le début de la stimulation et se prolongeant plus d'une seconde après la fin de cette stimulation.

Dans ces conditions, le seuil réticulaire d'éveil cortical varie selon les animaux de 500 à 950 mV efficaces.

# 2°) Détermination du seuil d'éveil comportemental Nous avons administré au sujet

éveillé (tracé électrocorticographique présentant des ondes de faible amplitude et de fréquence élevée, mais animal parfaitement immobile) des stimulations réticulaires ayant les mêmes paramètres que celles décrites précédemment.

Nous avons choisi comme seuil d'éveil comprtemental la tension minimale nécessaire pour provoquer un changement d'attitude visible de l'animal (mouvement des vibrisses, des oreilles, rotation de la tête). Pour tous les sujets, le seuil d'éveil comportemental a été inférieur au seuil d'éveil cortical. Ce seuil a varié selon les sujets de 300 à 900 mV.

#### B. Stimulation réticulaire

## 1°) Détermination de la valeur de la stimulation réticu-

laire.

Nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que Bloch et Denti. Nous avons recherché des valeurs de stimulation très faibles, dans le but de provoquer une légère élévation du niveau de vigilance sans entraîner d'effets secondaires consécutifs aux activations trop importantes. Il nous fallait en effet éviter l'introduction de variables qui auraient pu interférer avec l'apprentissage. C'est pourquoi nous avons recherché, pour chaque animal, les seuils d'éveil cortical et comportemental dans les conditions décrites ci-dessus. Nous avons retenu des valeurs inférieures de 10 % à la moyenne de ces deux seuils pour les stimulations pratiquées au cours de l'expérience proprement dite.

2°) Procédure de stimulation : on sait qu'une stimulation continue de la formation réticulaire déclenche plusieurs mécanismes de contre-réaction qui viennent compenser les effets de cette stimulation (circuit réticulo-

cortico-réticulaire, décrit par Hugelin et Bonvallet, 1957; circuit réticuloréticulaire, Bonvallet et Bloch, 1961; Bloch et Bonvallet, 1964). C'est pourquoi, puisque nous voulions provoquer une élévation légère, ma is dans la mesure du possible uniforme du niveau de vigilance, nous avons choisi de fractionner la stimulation, comme l'avaient fait Bloch et Denti. Ainsi, la stimulation est administrée pendant 6 secondes 2/3, puis s'arrête pendant 3 secondes 1/3, ce cycle de 10 secondes étant répété 9 fois. Ce fractionnement était effectué par le programmateur du circuit de stimulation, ce qui a permis d'administrer à tous les stimulés un traitement rigoureusement standardisé.

#### IV. Situation expérimentale

Dans la cage que nous avons décrite plus haut (voir figure 6), les sujets subissent une situation expérimentale qui peut être décomposée en trois parties :

- un apprentissage préalable
- un second apprentissage, en un seul essai, basé sur un transfert du premier
  - l'examen de la rétention de ce second apprentissage.
- l°) Apprentissage préalable: les sujets, assoiffés depuis 24 heures lorsque commence l'expérience, sont placés dans la cage où ils doivent acquérir un conditionnement instrumental très simple. Une seule des deux pédales, P l, permet d'obtenir le renforcement (eau). La pédale P l était la noire pour la moitié des sujets, la blanche pour l'autre moitié; ainsi, nous pouvions contrôler une éventuelle préférence naturelle pour l'une ou l'autre des deux pédales; ce conditionnement se fait à raison d'une session quotidienne de 15 minutes, et se poursuit jusqu'à l'atteinte du critère de 25 appuis sur P l en une session, deux jours consécutifs.

## 2°) Apprentissage en un seul essai :

Le lememain de l'atteinte du critère de maîtrise du conditionnement préalable, les sujets sont replacés dans la cage. Mais cette fois, c'est l'autre pédale (P 2) qui permet aux sujets d'obtenir de l'eau, P l n'étant plus renforcée. On permet aux sujets un seul appui renforcé sur P 2; cet appui leur permet d'obtenir à boire pendant 30 secondes, puis ils sont retirés de la cage et subissent le traitement expérimental réservé au groupe dont ils font partie.

## 3°) Examen de la rétention du second apprentissage:

Le lendemain, les animaux sont de nouveau placés dans la cage pour une session de 15 minutes. Mais aucune des deux pédales P 1 et P 2 ne permet plus d'obtenir le renforcement. La rétention du second apprentissage est estimée à partir de la comparaison des non bres d'appuis sur chacune des deux pédales lors de cette dernière session.

Avant de tenter de retrouver les résultats de Bloch et Denti, il nous était indispensable de mettre à l'épreuve cette technique d'apprer tissage à essai unique. Lors d'une pré-expérience, nous avons donc formulé l'hypothèse qu'il y aurait effectivement un transfert de Plà P2 en un seul essai, et que la performance lors de l'examen de la rétention serait significativement différente, selon que les animaux auraient effectué ou non ce nouvel apprentissage.

#### V. Hypothèses de travail

Dans l'expérience principale, nous avons essayé de montrer que :

- l°) L'interruption de la phase de consolidation immédiatement après le second apprentissage en altèrerait la rétention, sans perturber la rétention du premier.
- 2°) Une élévation du niveau de vigilance, intercalée entre le second apprentissage et la narcose au fluothane, permettrait une rétention normale.
- 3°) Cette activation administrée seule faciliterait la rétention du second apprentissage au détriment du premier.

## TROISIEME PARTIE

RESULTATS EXPERIMENTAUX

#### EXPERIENCE I.

Notre technique expérimentale étant une technique originale, nous avons dû tout d'abord la mettre à l'épreuve. En effet, on pouvait a priori craindre deux types d'échecs.

a) d'une part, on pouvait se demander si la situation expérimentale elle même n'entrainerait pas trop de difficultés pour les sujets. Si le conditionnement préalable ne posait aucun problème particulier, on pouvait s'attendre à ce que la situation d'apprentissage en un seul essai soit trop complexe pour les animaux, et à ce que la situation d'examen de la rétention, dans laquelle aucun renforcement n'est proposé aux sujets, soit frustrante.

b) d'autre part, il n'était pas certain qu'un seul appui renforcé sur P 2 (même s'il était renforcé pendant 30 secondes) serait suffisant pour entraîner une modification sensible de la performance des sujets lors de l'examen de la rétention. Or, il était absolument indispensable que, en dehors de tout traitement, l'apprentissage à essai unique (basé sur le transfert de P l à P 2) soit bien mémorisé par les sujets, puisque nous nous proposions par la suite de transformer (dans le sens d'une perturbation ou d'une facilitation) cette rétention au moyen de nos traitements expérimentaux.

#### A. Déroulement de l'expérience

20 rats mâles, pesant environ 250 grammes, ont été étudiés, et répartis au hasard en deux groupes de 10. Les sujets du groupe expérimental (groupe E) passent par les trois étapes que nous avons déjà décrites, à savoir

- conditionnement préalable (P 1 renforcé)

- apprentissage à essai unique (P 2 renforcé)
- examen de la rétention de ce second apprentissage.

Les sujets du groupe contrôle (groupe C) effectuent le conditionnement préalable dans les mêmes conditions que ceux du groupe E. Mais, le lendemain de l'atteinte du critère de maftrise de ce conditionnement, les animaux ne sont pas replacés dans la cage ; ils n'effectuent donc pas l'apprentissage en un seul essai. Puis ils subissent une session de rétention, dans les mêmes conditions que les sujets du groupe expérimental.

#### . Résultats

#### 1. Egalisation des groupes lors du conditionnement préalable.

## a) Rapidité de l'apprentissage

Les deux groupes sont parfaitement comparables de ce point de vue (voir figure 3). Pour apprécier cette égalité nous avons calculé dans chacun des deux groupes le nombre moyen de sessions nécessaires à l'atteinte du critère de maîtrise. Le X<sup>2</sup> ainsi calculé entre les deux groupes est de 1,22 (non significatif au seuil .05).

## b) Discrimination entre P 1 et P 2

La différence entre les deux groupes n'est pas non plus significative en ce qui concerne le nombre d'appuis sur P 2, non renforcée. Le X<sup>2</sup> calculé est de 0,09 (non significatif au seuil .10).

#### 2. Résultats lors de l'examen de la rétention.

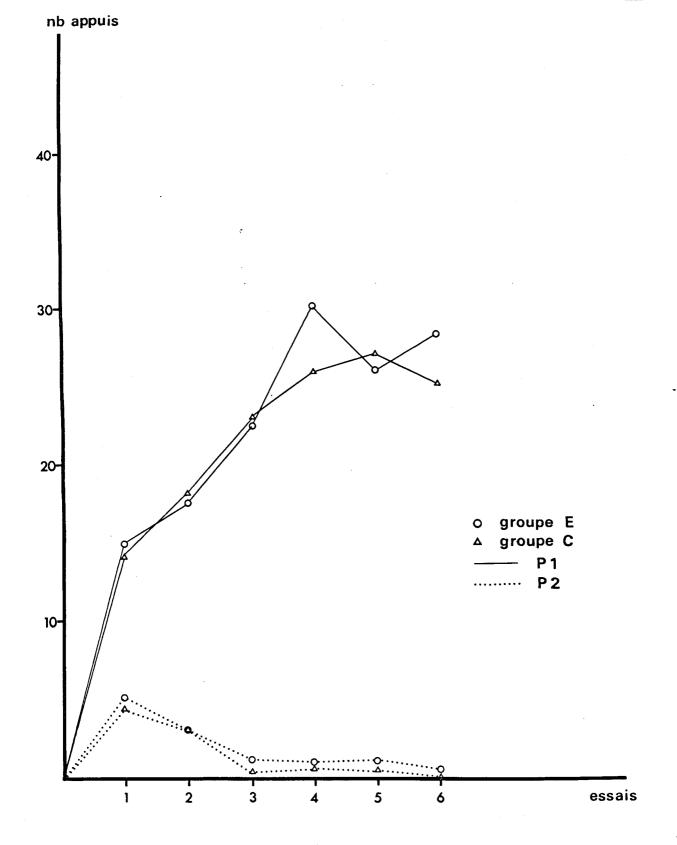


Figure 8.

Acquisition de l'apprentissage préalable et de la capacité de discrimination entre P1, pédale renforcée, et P2, pédale non renforcée.

Les deux groupes étant tout à fait comparables à la fin de l'apprentissage préalable, toute différence constatée lors de l'examen de la rétention peut être attribuée à la présence ou à l'absence du second apprentissage. Sur les 10 sujets de chaque groupe, 9 seulement ont atteint le critère de maîtrise de l'apprentissage préalable. Les tableaux 1 et 2 donnent les résultats de ces 18 sujets lors de l'examen de la rétention. Malgré la dispersion assez importante de ces résultats, il est évident que les deux groupes montrent un comportement très différent. Les sujets du groupe contrôle, qui n'ont pas effectué le transfert, appuient de façon presque systématique sur P1; au contraire, les sujets du groupe expérimental, pour lesquels P 2 a acquis une certaine signification lors du transfert, appuient de façon presque égale sur chacune des deux pédales. Ces résultats du groupe expérimental ne peuvent être attribués au hasard, étant donnés ceux du groupe contrôle. Pour tester la différence entre les résultats des deux groupes, nous avons calculé un X<sup>2</sup> à partir des nombres d'appuis sur chacune des deux pédales lors de la session de la rétention. Nous avons comparé ces nombres pour les deux groupes; le X<sup>2</sup> calculé est de 70,44 (significatif au seuil .001). Voir figure 9.

Nous pouvons donc en conclure que le fait d'effectuer le transfert de P l à P 2 a modifié d'une façon significative la rétention. En fait, il est probable que l'on soit non seulement en présence d'un transfert d'apprentissage, mais également de phénomènes d'interférence rétroactive; cependant, il est extrêmement difficile de dissocier expérimentalement ces deux effets. L'essentiel reste que les sujets du groupe expérimental ont mémorisé le transfert de P l à P 2, puisqu'ils appuient significativement plus sur P 2 que les sujets du groupe contrôle lors du test de rétention. A la suite de ces résultats, nous pouvons conclure qu'un apprentissage en un seul essai est possible, et nous pouvons mettre à l'épreuve nos hypothèses selon

lesquelles la rétention de ce transfert sera modifiée par divers traitements, appliqués immédiatement après celui-ci.

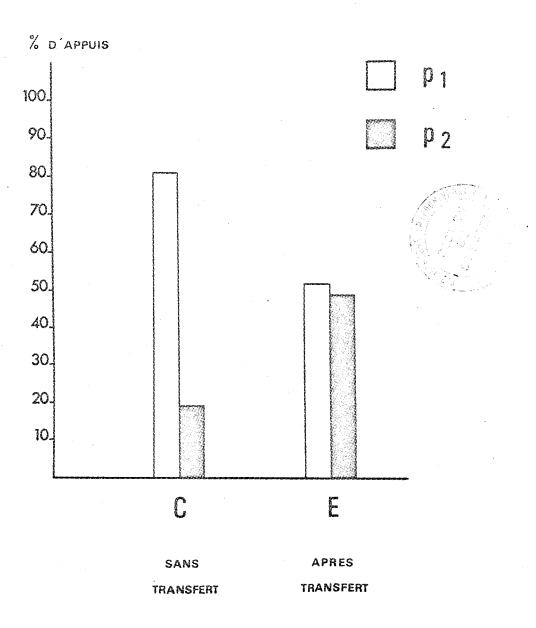


Figure 9.

Comparaison des pourcentages d'appuis sur P 1 et P 2 lors de l'examer de la rétention.

A gauche, les sujets du groupe contrôle n'ont acquis que le conditionnement préalable et appuient la plupart du temps sur P 1.

A droite, les sujets expérimentaux, qui ont également effecti l'apprentissage préalable, puis l'apprentissage à essai unique, appuien de façon pratiquement égale sur les deux pédales.

#### GROUPE CONTROLE

<b>.</b>	70.1	77. 0	<i>a</i> 7.	<i>a</i> 700
Rat n°	P 1	P 2	% Pl	% P2
1	22	8	73,33	26,66
2	29	16	64,44	35,55
3	33	5	86,84	13,15
4	43	4	91,48	8,51
5	35	13	72,91	27,08
6	37	6	86,04	13,95
7	28	0	100,00	0
8	28	8	77,77	22,22
9	37	12	75,51	24,48
TOTAL	292	72	728,32	171,60
MOYENNE	32,44	8	80,92	19,07
ECART-TYPE			10,38	10,38

## Tableau 1.

Résultats individuels des sujets du groupe contrôle (sans transfert), lors de l'examen de la rétention.

#### GROUPE EXPERIMENTAL

Rat n°	P 1	P 2	% P 1	% P 2
		<del>-</del> -	,	,
1	2	7	22,22	77,77
2	36	19	65,45	34,54
3	15	27	35,71	64,28
4	4	12	25	75
5	27	26	50,94	49,05
6	64	68	48,48	51,51
7	24	25	48,97	51,02
8	24	18	57, 14	42,85
9	25	5	83,33	16,66
TOTAL	221	207	437,24	462,68
MOYENNE	24,55	23	48,58	51,41
ECART-TYPE		19,33	19,33	

## Tableau 2.

Résultats individuels des sujets du groupe expérimental (après transfert), lors de l'examen de la rétention.

#### EXPERIENCE 2.

## A. Déroulement de l'expérience.

Nous avons étudié 50 rats mâles porteurs d'électrodes implantées à demeure, pesant environ 250 grammes et âgés de 3 mois environ au début de l'expérience. Les animaux sont répartis au hasard en 3 groupes de 10 sujets et un groupe de 20 (groupe témoin). Ces sujets sont privés d'eau pendant les 48 heures qui précèdent le conditionnement préalable; pendant ce conditionnement et pour toute l'expérience, ils ont accès à la boisson un quart d'heure par jour.

#### 1°) Technique et procédure.

Une semaine avant le début de l'expérience, nous avons procédé à la mesure des seuils d'éveil cortical et comportemental chez tous les animaux. Pendant toute l'expérience, les sujets ont été placés dans la cage suivant un ordre au hasard préalablement déterminé.

Les quatre groupes subissent les trois parties de la situation expérimentale que nous avons décrite plus haut (apprentissage préalable, transfert, rétention). L'unique application des traitements a lieu après le transfert de P 1 à P 2.

## 2°) Groupes expérimentaux.

## a) GROUPE A (anesthésie)

Après avoir appuyé sur P 2 et obtenu le renforcement pendant 30 secondes, les sujets de ce groupe sont placés pour 90 secondes dans le couloir d'entrée de la cage (la porte coulissante étant baissée), puis subissent une anesthésie profonde par inhalation d'un mélange d'air comprimé, d'oxygène et de fluothane. La concentration en fluothane choisie lors de cette expérience était de 2 %. Les animaux étaient maintenus sous anesthésie pendant 2 heures, puis étaient replacés dans leur cage où ils se réveillaient instantanément.

## b) GROUPE FR + A (stimulation réticulaire + anesthésie)

Après avoir obtenu de l'eau pendant 30 secondes, les sujets de ce groupe sont placés dans le couloir d'entrée de la cage où ils subissent la stimulation réticulaire ménagée et fractionnée que nous
avons décrite plus haut. Puis ils subissent la narcose au fluothane dans les
mêmes conditions que les sujets du groupe anesthésie.

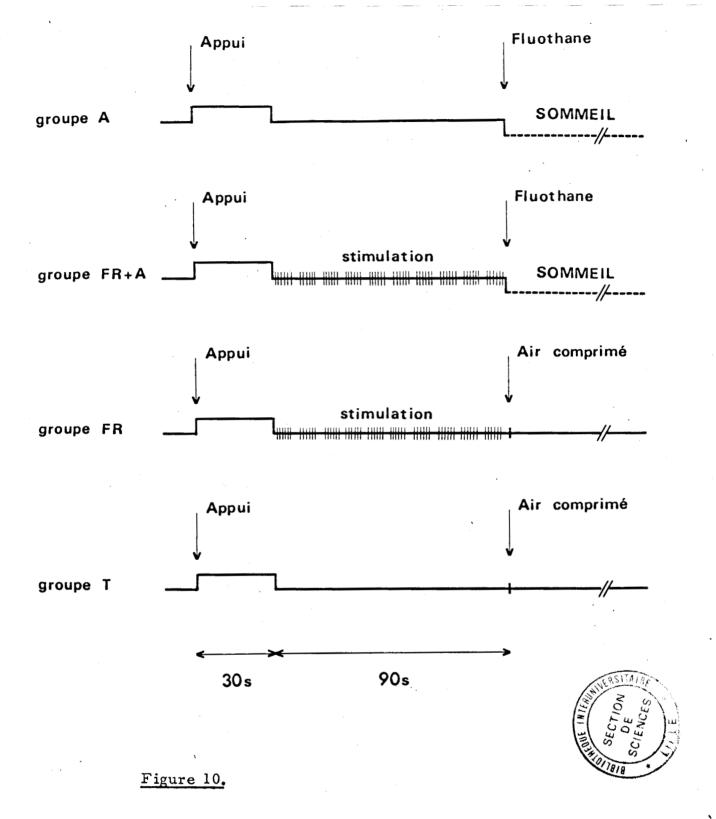
#### c) GROUPE FR (stimulation réticulaire)

Après avoir obtenu le renforcement pendant les 30 secondes qui suivent l'appui sur P 2, les sujets de ce groupe subissent la stimulation réticulaire fractionnée, comme ceux du groupe FR + A. Puis ils sont placés dans la cage à anesthésie, où ils respirent un mélange d'air et d'oxygène, sans fluothane, pendant 40 secondes (40 secondes étant le temps né cessaire à l'anesthésie complète des sujets des groupes A et FR + A).

#### d) GRCUPE T (témoin)

Les sujets de ce groupe sont placés dans le couloir d'entrée de la cage pendant 90 secondes, puis dans la cage à anesthésie où ils respirent le mélange d'air et d'oxygène sans fluothane pendant 40 secondes. Ce groupe est en fait le même que le groupe expérimental de la première expérience; mais nous voulions vérifier si l'introduction d'un pseudo-traitement ne modifiait pas les résultats lors de l'examen de la rétention.

L'organisation temporelle de l'expérience, le jour du transfert et ce seul jour (puisque l'administration des traitements n'a lieu qu'une fois), est présentée dans la figure 10.



Organisation temporelle de l'expérience pour les quatre groupes d'animaux, le jour du transfert de P l à P 2.

#### B. Résultats

#### 1. Egalisation des groupes lors du conditionnement préalable.

Les sujets étant répartis au hasard dans les quatre groupes nous avons dû vérifier que ces groupes étaient bien égalisés pour ce qui est de la rapidité du conditionnement préalable. La figure 11 donne les quatre courbes d'acquisition de ce conditionnement. Nous avons estimé, dans chaque groupe, cette rapidité d'acquisition par le nombre moyen de sessions nécessaires à l'atteinte du critère. Co nombre varie selon les groupes entre 4, 8 et 5,3. La comparaison de ces moyennes par l'analyse de variance n'a mis en évidence aucune différence significative (aucun des F calculés n'a atteint le seuil de signification de .05).

Nous avons comparé d'autre part, la latence moyenne du transfert de P l à P 2. Là non plus, nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative entre les sujets. Enfin, nous avons tenté de trouver une relation entre la rapidité du conditionnement préalable et l'acquisition de ce second apprentissage, par le calcul d'un coefficient de corrélation mais ces deux performances ne semblent pas liées entre elles (r = .11; non significatif à .05).

Nos quatre groupes étant donc bien comparables au moment où les traitements expérimentaux sont administrés, nous pouvons dires que toutes les différences trouvées entre ces groupes lors de l'examen de la rétention seront imputables à ces divers traitements expérimentaux.

#### 2. Effet de l'interruption de la phase de consolidation.

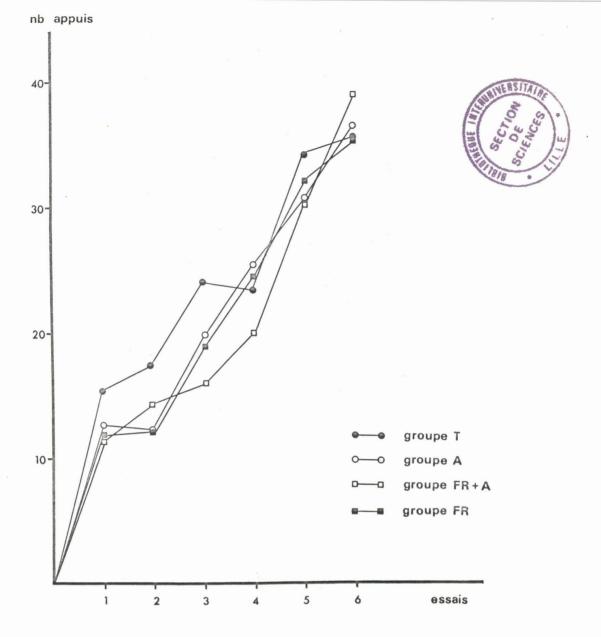


Figure 11.

Courbes d'acquisition du conditionnement préalable pour les quatre groupes expérimentaux.

Lorsqu'on examine les résultats des sujets qui ont subi, 90 secondes après le second apprentissage, une rarcose au fluothane, on peut constater, lors de l'examen de la rétention, que ces sujets n'ont pas mémorisé ce second apprentissage. En effet, ils appuient très souvent sur Pl, pédale renforcée pendant le conditionnement préalable, et n'appuient que rarement sur P2, pédale renforcée lors de l'apprentissage à essai unique. Le tableau 3, qui donne les résultats individuels des sujets de ce groupe, montre que cette constatation n'est pas seulement valable sur un plan statistique, mais peut être retrouvée chez tous les animaux.

En fait, les animaux anesthésiés après le second apprentissage ont complètement oublié celui-ci. En effet, la comparaison de leurs résultats avec ceux de sujets qui n'ont pas effectué ce second apprentissage (groupe C, voir figure 12), au moyen d'un X<sup>2</sup>, calculé à partir des nombres d'appuis sur P 1 et P 2 dans chaque groupe lors de la session de rétention, montre que les sujets du groupe A n'obtiennent pas des résultats meilleurs que ceux du groupe C. Le X<sup>2</sup>, calculé entre ces deux groupes est de 0,28 et n'est pas significatif au seuil de .05.

Les sujets du groupe témoin, au contraire, ont bien mémorisé l'apprentissage à essai unique, où P 2 était renforcée (voir figure 13). La comparaison des résultats des animaux du groupe A et du groupe T au moyer d'un X<sup>2</sup> met en évidence entre ces deux groupes une différence extrêmement significative (X<sup>2</sup> = 75,46, significatif à .0001). D'autre part, la comparaison des résultats des sujets du groupe T et des sujets du groupe E de la première expérience montre que l'introduction d'un pseudo-traitement ne modifie pas de façon significative la performance des animaux lors de la session de rétention.

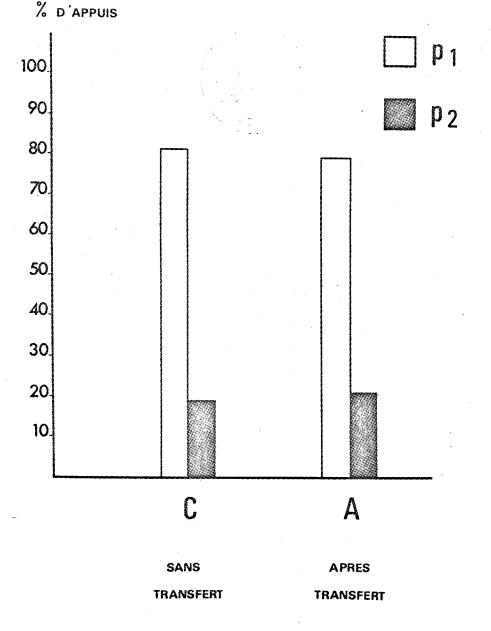


Figure 12.

Comparaison des pourcentages d'appuis sur chacune des deux pédales lors de l'examen de la rétention.

A gauche, les sujets du groupe contrôle n'ont acquis que le conditionnement préalable et appuient surtout sur P 1, pédale renforcée lors de ce conditionnement. A droite, les sujets du groupe A ont acquis succe sivement les deux apprentissages; mais ils n'ont pu mémoriser le second, suivi immédiatement d'une narcose au fluothane.

La différence entre les deux groupes n'est pas significative ( $X^2 = 0$ , 28).



## GROUPE A

Rat n°	Appuis P 1	Appuis P 2	% P 1	% P 2
1	58	17	77,33	22,67
2	17	3	85,00	15,00
3	20	18	52,63	47,27
4	32	2	94,11	5,89
5	47	24	66,19	33,81
6	27	2	93,10	6,90
7	101	22	82,11	17,89
8	70	5	93,33	6,67
9	15	11	57,69	42,31
10	42	9	82,35	17,65
TOTAL	429	113	783,84	215,06
MOYENNE	42,9	11,3	78,39	21,50
ECART-TYP	${f \epsilon}$		14,91	14,91

## Tableau 3.

Résultats individuels des sujets du groupe A (anesthésie) lors de l'examen de la rétention.

Cependant, le X<sup>2</sup> offre l'inconvénient de ne pas tenir compte de la variabilité, pour tant importante, entre les sujets. C'est pourquoi afin de vérifier que les différences obtenues étaient effectivement dues aux traitements expérimentaux et non à des variations aléatoires d'un sujet à l'autre, nous avons comparé les résultats des groupes A et T au moyen de l'analyse de la variance. Le F obtenu a été de 15,05 et est significatif au semil de .01 (voir tableau 8a).

Ces résultats confirment les données apportées par de nombreux auteurs, tant avec l'électrochoc qu'avec les drogues ou la dépression corticale envahissante. Ils confirment, si besoin en était, qu'il existe après tout apprentissage une période critique, pendant laquelle l'intégrité du fonctionnement du système nerveux central est nécessaire à la mémorisation.

#### 3. Effets de la stimulation réticulaire.

a)Effets d'une stimulation réticulaire administrée pendant la période supposée de consolidation et avant une anesthésie (groupe FR + A).

Lorsqu'on examine les résultats des animaux du groupe FR + A (voir tableau 5, résultats individuels - voir figure 13, résultats généraux), on constate immédiatement qu'ils sont très différents de ceux des sujets du groupe A. En effet, la comparaison de ces deux groupes au moyen d'un test de X<sup>2</sup> (calculé à partir des nombres d'appuis sur P 1 et P 2 lors de la session de rétention) met en évidence entre ces deux groupes une différence statistiquement très significative : le X<sup>2</sup> obtenu est de 53,24 et est significatif au seuil de .0001.

D'autre part, la comparaison des résultats des animaux du groupe FR + A et de ceux du groupe T montre que la <u>rétention du second</u>

<u>apprentissage</u>, <u>basé sur le transfert de P l à P 2 est pratiquement normale</u>

<u>pour le groupe FR + A</u>. En effet, la différence calculée entre les groupes T et



## GROUPE T

Rat n°	Appuis P1	Appuis P 2	% P 1	% P 2
1	119	50	70,41	29,59
2	13	8	61,90	38,10
3	25	14	64,10	35,90
4	20	25	44,44	55,56
5	22	13	62,85	27,15
6	25	6	80,64	19,36
7	35	15	70,00	30,00
8	26	21	55,31	44,69
9	22	32	40,74	59,26
10	17	17	50,00	50,00
11	22	19	53,65	46,35
12	23	17	57,50	42,50
13	43	18	70,49	29,51
14	5	12	29,41	70,59
15	62	55	52,99	47,01
16	18	22	45,00	55,00
17	24	25	48,97	51,03
18	24	18	57,14	42,86
19	64	68	48,48	51,52
20	26	5	83,87	16,13
TOTAL	635	460	1147,89	842,11
MOYENNE	31,75	23	57,39	42,11
ECART-TYP	E		13,50	13,50

## Tableau 4.

Résultats individuels des sujets du groupe T (témain) lors de l'examen de la rétention.

## GRCUPE FR + A

Rat n°	Appuis P l	Appuis P 2	% P 1	% P 2
1	17	17	50,00	50,00
2	57	58	49,56	50 <b>,</b> 54
3	13	8	61,90	39,10
4	16	22	42,10	57,90
5	6	13	31,57	68,43
6	33	1	97,05	2,95
7	50	9	84,74	15,26
8	8	16	33,33	66,67
9	1.6	4	80,00	20,00
10	33	36	47,82	52,18
TOTAL	249	184	577,07	422,91
MOYENNE	24,9	18,4	57,70	42,29
ECART-TYPE	$\mathbf{c}$		21,93	21,93

## Tableau 5.

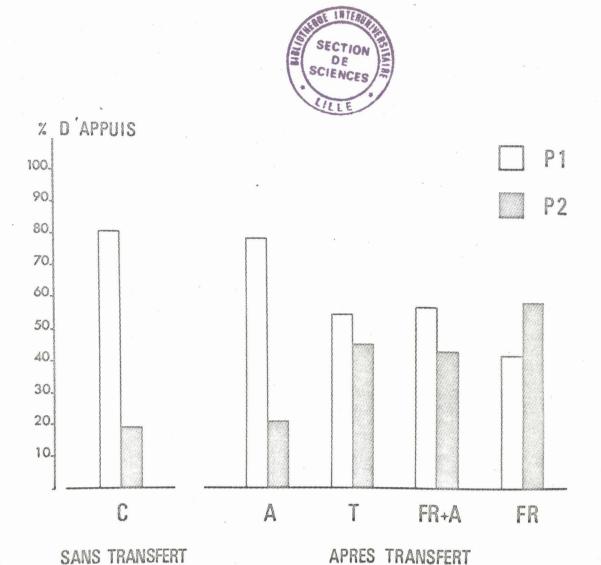
Résultats individuels des sujets du groupe FR + A (stimulation réticulaire + anesthésie) lors de l'examen de la rétention.

FR + A au moyen d'un  $X^2$  n'est pas significative ( $X^2$  = 0,866; non significatif au seuil de .10). De même, les résultats individuels des animaux de ces deux groupes (voir tableaux 4 et 5) sont comparables, bien que la dispersion soit légèrement plus élevée pour le groupe FR + A. Enfin, la comparaison de ces deux groupes par l'analyse de la variance donne un F de 0,001, non significatif (voir tableau 8b).

D'après ces résultats, il semble donc qu'une élévation légère du niveau de vigilance pendant la période de consolidation du second apprentissage ait compensé les effets de l'interruption de cette période par la narcose au fluothane. On peut formuler, après Denti, l'hypothèse selon laquelle la stimulation réticulaire aurait entraîné un raccourcissement de la période de consolidation, de sorte qu'au moment de l'anesthésie, cette période serait déjà terminée. Mais, comme nous le verrons plus loin, cette hypothèse n'est pas la seule que l'on puisse formuler et demande une vérification expérimentale.

## b) Effets de la stimulation réticulaire seule (groupe FR)

L'examen des résultats obtenus lors de la session de rétention montre (figure 13) que les sujets du groupe FR, à l'inverse des animaux de tous les autres groupes, appuient plus souvent sur P2, pédale renforcée le jour de l'apprentissage à essai unique, que sur P1, renforcée durant tout le conditionnement préalable. Ce fait se retrouve dans les résultats individuels des sujets de ce groupe, que donne le tableau 6. En effet, 8 des 10 sujets appuient plus souvent sur P2 que sur P1 lors du test de rétention.



## Figure 13.

Résultats des sujets du groupe contrôle ( à gauche ) et des quatre groupes expérimentaux lors de l'examen de la rétention . Noter

- l'action perturbatrice de l'anesthésie
- la compensation des effets de l'anesthésie par la stimulation réticulaire
  - la facilitation obtenue par la stimulation réticulaire seule

L'étude statistique de ces résultats montre que les sujets qui ont subi la seule stimulation réticulaire après le transfert de P l à P 2 ont mémorisé ce second apprentissage significativement mieux que les sujets de tous les autres groupes. Les X<sup>2</sup> calculés à partir des nombres d'appuis sur chacune des deux pédales lors de la session de rétention, entre les groupes FR et T d'une part, et les groupes FR et FR + A d'autre part, sont tous deux extrêmement significatifs. Ils sont respectivement de 16,94 et de 22,55 (tous deux significatifs au seuil de .001).

De même, la comparaison des groupes FR et T par l'analyse de la variance met également en évidence entre ces deux groupes une différence significative (F = 8,59; significatif au seuil de .01 - voir tableau 8 c). Nous pouvons dire, à partir de ce dernier résultat, que cette différence entre les deux groupes est effectivement dûe pour la plus grande part à la présence ou non de la stimulation réticulaire, et non à la variabilité entre les sujets.

Il semble donc, non seulement que la stimulation réticulaire a accéléré la consolidation des traces mnésiques, (comme le suggèrent les résultats du groupe FR + A) mais également qu'elle a augmenté l'efficacité des processus nerveux qui la sous-tendent. Il semble cependant difficile de devoir faire appel à deux hypothèses aussi différentes pour expliquer les effets de la stimulation réticulaire. Un second travail est nécessaire pour que ces deux hypothèses soient mises à l'épreuve.

#### c) Traitements expérimentaux et activité des sujets

Bien qu'il n'y ait eu qu'une seule application des traitements, nous nous sommes demandés si ces traitements n'avaient pu provoquer des différences dans le niveau général d'activité des sujets et si nous n'avions pas agi sur l'état général des animaux, plutôt que sur les seuls processus de mémorisation. Nous avons donc estimé l'activité des sujets lors de la session de rétention par le nombre total d'appuis sur les deux pédales, et nous avons comparé ces nombres d'appuis par le t de Student. Ces tests ont montré

l° - Que l'anesthésie au fluothane, administrée pendant deux heures après le second apprentissage, basé sur le transfert de P l à P 2, n'avait pas diminué de façon significative l'activité des animaux lors de la session de rétention; le t de Student calculé entre les groupes T et A est en effet de 0,1799 et n'est pas significatif, même au seuil de .10.

2° - Que la stimulation réticulaire n'avait pas provoqué d'augmentation significative de l'activité des sujets lors de la session de rétention. Les t de Student calculés entre les groupes T et FR d'un part, T et FR + A d'autre part, sont respectivement de 0,0762 et de 0,8992 et n'atteignent pas non plus le seuil de signification de .10.

Nous pouvons donc conclure de ces derniers résultats que nos traitements n'ont pas entraîné de modifications importantes du niveau d'activité des animaux lors du test de rétention. Il semble donc bien que nous avons effectivement agi sur la phase de consolidation qui suivait immédiatement l'apprentissage à essai unique, et non sur l'état général des animaux traités.

#### GROUPE FR

Rat n°	Appuis P 1	Appuis P 2	% P 1	% P 2
1	5	22	18,51	81,49
2	17	21	44,73	55,26
3	35	44	44,30	55,70
4	36	41	46,75	53,25
5	41	86	32,28	67,72
6	23	23	50,00	50,00
7	40	21	65,57	34,43
8	3	9	25,00	75,00
9	23	50	31,50	68,50
10	24	18	57,14	42,86
TOTAL	247	335	415,78	584,22
MOYENNE	24,7	33,5	41,58	58,42
ECART-TYP	E	14,64	14,64	

## Tableau 6.

Résultats individuels des sujets du groupe FR (stimulation réticulaire) lors de l'examen de la rétention.

#### TABLEAU 7.

Comparaison des groupes expérimentaux deux à deux au moyen du test de X<sup>2</sup>.

## l°) Effets de l'anesthésie

# 2°) Effets compensateurs de la stimulation réticulaire

- Groupes T et FR + A 
$$X^2 = 0.866$$
 (non significatif)

# 3°) Effets de la stimulation réticulaire seule

- Groupes FR et T 
$$X^2 = 16,94$$
 (sign. à .001)
- Groupes FR et FR + A  $X^2 = 22,55$  (sign. à .001)

#### TABLEAU 8a

Comparaison des groupes expérimentaux deux à deux au moyen de l'analyse de la variance.

### GROUPES T ET A

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
Variance inter-groupes	2937,3406	1	2937,3406
Variance intra-groupes	5463,2770	28	195,1170
Variance totale	8400,6176	29	

F = 15,05 significatif au seuil.01

### TABLEAU 8b

Comparaison des groupes expérimentaux deux à deux au moyen de l'analyse de la variance.

### GROUPE T ET FR + A

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
		,	
Variance inter-groupes	0,2982	1	0,2982
Variance intra-groupes	8223,2604	28	293,6878
Variance totale	8223,5586	29	

F = 0,001 non significatif au seuil .05

### TABLEAU 8c

Comparaison des groupes expérimentaux deux à deux au moyen de l'analyse de la variance.

### GROUPES TET FR

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carrés moyens
Variance inter-groupes	1664,5902	1	1664,5902
Variance intra-groupes	5423,2611	28	193,5801
Variance totale	7087,8513	29	

F = 8,59 significatif au seuil .01

### d)Problèmes méthodologiques

Tout au long de cette expérience, nous avons constaté, tant lors du conditionnement préalable et de l'apprentissage à essai unique que lors de l'examen de la rétention, une grande variabilité inter-individuelle. Pour ce qui est de l'examen de la rétention, l'analyse de la variance a montré que ces variations inter-individuelles étaient finalement peu importantes, comparées aux effets des divers traitements expérimentaux. Mais on peut également se demander si les différences observées lors de cette session de rétention ne peuvent pas s'expliquer -au moins en partie - par des différences dans le degré d'acquisition des deux apprentissages précédents.

## 1°) Apprentissage préalable

Bien que, dans tous les groupes, le nombre moyen de sessions nécessaires à l'atteinte du critère ait été environ 5, certains sujets ont atteint ce critère après 2 sessions seulement, d'autres après 7 ou 8 sessions. Nous avons cherché à savoir si ces différences pouvaient avoir des répercussions, soit sur l'apprentissage à essai unique qui suivait immédiatement l'atteinte de ce critère, soit sur les résultats lors du test de rétention. Nous avons calculé des coefficients de corrélation, dans tous les groupes.

- d'une part entre le nombre de sessions nécessaires à l'atteinte du critère et la rapidité de l'apprentissage à essai unique effectué ul-térieurement
- entre le nombre moyen de sessions nécessaires à l'atteinte du critère et les résultats au test de rétention d'autre part.

Les coefficients de corrélation ainsi calculés varient entre -. 05 et +. 20, et ne sont donc pas significatifs.

#### 2°) Apprentissage à essai unique

La situation d'apprentissage en un seul essai basée sur le transfert de P l à P 2, impliquait d'abord une extinction de l'apprentissage préalable. Or, cette extinction semble avoir été plus ou moins complète selon les sujets. On aurait pu s'attendre à ce que les sujets chez lesquels l'extinction du premier apprentissage avait été complète appuient plutôt sur P2 lors de l'examen de la rétention, et inversement. Nous avons donc calculé, pour tous les groupes, un coefficient de corrélation entre la rapidité de l'apprentissage à essai unique (cette rapidité semblant être une bonne estimation du degré d'extinction de l'apprentissage préalable) et les résultats lors de la session de rétention. Mais ces deux performances ne semblent pas liées (r = .13, non significatif au seuil de .10).

Ces résultats semblent prouver que ce sont bien nos traitements expérimentaux qui sont responsables, sinon en totalité, du moins en très grande partie, des différences importantes constatées entre les groupes lors de l'examen de la rétention. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS

Nous avons vu dans la première partie que de nombreux travaux avaient permis de mettre en évidence deux phases très différentes dans les processus d'acquisition et de stockage de l'information par le cerveau. Notre but premier était de préciser la nature des processus qui interviennent immédiatement après la saisie de l'information, c'est-à-dire au cours de la période de consolidation.

Nos résultats nous ont tout d'abord permis de vérifier, de façon très générale, que les mécanismes impliqués lors de cette période de consolidation sont strictement liés au fonctionnement des structures nerveuses centrales. En ce sens, nos résultats semblent appuyer l'hypothèse de la persévération des traces mnésiques, formulée dès 1900 par Müller et Pilzecker. Nous avons pu montrer, en effet, que des interventions qui affectent le fonctionnement normal du système nerveux central entraînent en même temps des modifications qualitatives importantes de la consolidation des traces. Ainsi, nous avons montré qu'une narcose, administrée peu après un apprentissage à essai unique, en empêche totalement la mémorisation. Ce résultat nous semble intéressant à deux égards:

- d'une part, il en confirme de nombreux autres, obtenus tant rece l'électrochoc qu'avec des drogues injectables
- d'autre part et surtout, il permet d'éliminer les importantes jections formulées par Adams et Lewis. Ces auteurs avaient montré (1962 a et b) qu'un renforcement négatif du type du choc électrique, ou un traitement violent administré à l'intérieur de la cage électrochoc par exemple pouvaient favoriser le développement de conduites de crainte devant la situation expérimentale, créant ainsi des réponses conditionnées qui entraient en compétition avec les éventuels effets des traitements appliqués. C'est pourquoi, afin déviter de telles difficultés, nous avons d'une part choisi un apprentissage à renforcement positif, et

d'autre part administré la narcose barbiturique à l'extérieur de la cage expérimentale.

L'objet de ce travail était cependant plus précis : il s'agissait, non seulement de mettre en éviden ce une relation entre le niveau d'excitabilité des structures nerveuses centrales et la consolidation des traces mném : ues, mais également de préciser le sens de cette relation.

C'est pourquoi, à la suite de Denti, nous avons tenté de modifier la consolidation mnésique en intervenant directement sur les structures centrales, au moyen de la stimulation réticulaire.

Plusieurs auteurs, et notamment Mc Gaugh et Petrinovitch, avaient déjà montré qu'une diminution de l'excitabilité réticulaire
(obtenue par administration de barbiturique) pouvait perturber la mémorisation, et inversement qu'il était possible de faciliter la consolidation mnésique
au moyen de drogues qui élèvent légèrement le niveau de vigilance. Mais nous
avons vu que l'utilisation des drogues se heurte à de nombreuses difficultés
méthodologiques, qui rendent difficile l'interprétation univoque des résultate
Au contraire, la stimulation réticulaire, telle qu'elle a été utilisée dans ce
travail, évite ces difficultés; elle agit bien sur la variable étudiée - le niveade vigilance - et sur elle seule.

Il est nécessaire, avant de discuter nos résultats, de les rappeler très brièvement. Nous avons pu, avec une technique d'apprentissage à essai unique, avec renforcement positif, confirmer les résultats que Denti avait obtenus lors d'un conditionnement d'évitement à essais multiples, et en utilisant le pentothal comme agent interrupteur de la phase de consolidation :

- l'interruption de la période de consolidation par une narcose barbiturique, 90 secondes après la saisie de l'information, perturbe très fortement la mémorisation
- une élévation légère et continue du niveau de vigilance, appliquée pendant le délai de 90 secondes qui sépare l'apprentissage de l'anesthésie, permet une mémorisation tout à fait normale, et paraît ainsi prévenir les effets de l'interruption de la phase de consolidation
- cette élévation du niveau de vigilance, non suivie de la narcose barbiturique, facilite largement la consolidation mnésique

L'interprétation des effets de l'interruption de la période de consolidation par la narcose au fluothane semble plus simple que dans le cas de Denti. En effet, nous avons vu

- d'une part, que l'utilisation d'une technique d'apprentissage à essai unique exclut toute possibilité d'effets cumulatifs des traitements
- d'autre part, que le choix d'un renforcement positif rend très difficile l'explication des résultats en termes de réponses compétitives conditionnées
- enfin, qu'il est également difficile de rendre compte du défic observé dans le groupe A par de simples effets de la narcose barbiturique la motivation des sujets. En effet, les sujets anesthésiés sont très comparables aux animaux témoins lors de la session de rétention ( le comportement d'exploration, que nous avons estimé par le nombre d'appuis sur les 2 pédales, était le même dans les deux groupes).

Il semble donc établi que la narcose au fluothane a effectivement agi sur les mécanismes nerveux impliqués dans la consolidation. Mais le problème reste de savoir si cette action est temporaire ou durable.

En effet, plusieurs auteurs (Zinkin et Miller, 1966; Nielson, 1968) ont voulu montrer que les déficits mnésiques observés à la suite de traitements par électrochoc n'étaient que temporaires. Ainsi, pour ces auteurs, les déficits ne seraient pas dûs à une amnésie rétrograde véritable, mais seraient liés aux perturbations de l'état général des sujets à la suite des traitements expérimentaux, et disparaîtraient avec elles. Pour des raisons techniques, nous n'avons pu vérifier si cette hypothèse pouvait rendre compte des résultats obtenus ici avec le fluothane; notre situation expérimentale, au moment du test de rétention, était telle qu'elle n'offrait aux sujets aucune possibilité de renforcement. Les animaux étaient en effet alors placés en situation d'apprentissage négatif, puisque les appuis sur les deux pédales n'entraînaient plus de distribution d'eau. Lors de la seconde session de rétention, le lendemain, cet apprentissage négatif entrait en compétition avec les conditionnements précédents, si bien que les sujets s'immobilisaient dans un coin de la cage après un ou deux appuis sur chaque pédale.

Quoi qu'il en soit, l'hypothèse de Nielson nous paraît peu satisfaisante: en effet, même si on admet que les déficits qui suivent un électrochoc sont dûs aux perturbations provoquées par ce traitement, on ne comprend pas pourquoi le déficit observé est de plus en plus faible à mesurqu'augmente l'intervalle séparant l'essai du traitement. Il faudrait alors admettre qu'une électrochoc, ou une narcose, provoque moins de perturbations lorsqu'il est délivré 10 minutes après un apprentissage que lorsqu'il est administré immédiatement, ce qui semble assez peu défendable. A cet égard, seule l'hypothèse de la persévération des traces permet de rendre compte de l'atténuation des effets de l'agent interrupteur lorsque le moment de son application s'éloigne du moment de la saisie de l'information.

L'interprétation des effets de la stimulation réticulaire est plus complexe. Cependant, les précautions méthodologiques prises et les calculs statistiques effectués en fin d'expérience montrent qu'il est impossible d'interpréter les effets facilitateurs comme de simples effets sur la motivation des animaux. On pourrait penser que l'élévation du niveau de vigilance a augmenté la motivation, l'état de besoin dans lequel se trouvaient les sujets en fin d'expérience. Mais, dans cette hypothèse, il est très probable que cet état de besoin plus intense aurait entraîné un développement important du comportement d'exploration chez les animaux stimulés. Or, nous avons vu que la stimulation réticulaire ne provoque aucun effet visible sur le comportement d'exploration ( voir p. 50 ).

Une autre interprétation reste cependant possible: on peut se demander si les résultats obtenus par les sujets du groupe FR+A ne sont pas simplement dûs au fait que la stimulation réticulaire, en élevant le niveau de vigilance, a élevé la résistance des sujets à l'anesthésie.

a) Cette hypothèse semblerait à premier examen appuyée par les résultats d'une recherche en cours, où nous faisons varier la durée de la stimulation et l'intervalle séparant l'essai de la narcose. Les résultats montrent qu'une stimulation réticulaire de 180 secondes, suivie re le anesthésie, a également une action "compensatrice". Cependant, il est dificille d'expliquer ces résultats par une simple augmentation de la résistance à la narcose. En effet, si on admet qu'une stimulation réticulaire de 90 secondes entraîne une certaine élévation du niveau de vigilance, on doit également admettre qu'une stimulation de 180 secondes provoque une élévation sinon double, du moins supérieure à la première. Dans ce cas, l'augmentation de la résistance à l'anesthésie serait plus importante dans le second cas que dans le premier, ce qui devrait entraîner une action "compensatrice" plus grande. Or, les

résultats que nous avons obtenus récemment montrent que cette hypothèse est infirmée: la compensation est plus importante lorsque la stimulation ne dure que 90 secondes. Il semble que l'on doive interpréter ce résultat en fonction de l'existence d'un optimum de vigilance. Il est possible qu'une stimulation longue (180 secondes), en provoquant une augmentation trop importante de la vigilance, mette en jeu des mécanismes de contre-réaction, corticaux ou bulbaires.

b) De plus, un autre argument nous permet d'éliminer cette hypothèse du rôle de l'augmentation de la résistance à l'anesthésie. En effet, cette augmentation de résistance a peut-être retardé le délai de l'anesthésie, mais il n'en reste pas moins que les sujets sont restés deux heures sous narcose barbiturique. Or, l'effet de la stimulation sur l'induction de l'anesthésie aurait pu conduire à rendre compte d'une compensation partielle de l'interruption de la phase de consolidation, mais ne peut en aucun cas expliquer la compensation totale observée dans ce travail.

c) Enfin, cette hypothèse ne peut pas non plus rendre compte de la facilitation importante observée chez les animaux du groupe qui a subi la seule stimulation réticulaire. Au contraire, l'explication de cette dernière donnée par une facilitation directe des mácanismes nerveux sous-tendant la consolidation est parfaitement cohérente avec l'explication des effets de cette même stimulation sur la narcose.

Il est donc clairement établi que l'élévation du niveau de vigilance exerce une action facilitatrice sur les mécanismes de persévération de la trace. Cependant, plusieurs problèmes restent posés. On peut se demander, en particulier, si cette action s'exerce sur la durée des mécanismes responsables de la consolidation - par un raccourcissement de cette phase particulièrement fragile -, ou sur leur efficacité, en

permettant une impression de la trace qualitativement meilleure. Dans un travail en cours, nous nous efforçonc de répondre à cette question.

On peut se demander, d'autre part, si l'action facilitatrice s'exerce de façon non spécifique sur l'ensemble de l'encéphale, ou si au contraire la stimulation réticulaire ne provoque l'activation d'autres structures centrales (hippocampe, circuit de Papez), plus spécifiquement responsables des processus de persévération.

Enfin, il est possible que la stimulation réticulaire exerce son rôle facilitateur en agissant sur la rapidité des synthèses moléculaires au niveau du tissu cérébral. Notre technique d'apprentissage à essai unique nous semble à cet égard intéressante : elle peut, non seulement permettre l'étude des mécanismes de la consolidation, mais également se combiner aux techniques d'analyse biochimique et rendre possible l'abord des problèmes de stockage de l'information, dans le cadre de l'étude générale des relations entre vigilance et mémoire.

#### BIBLIOGRAPHIE

- ABT, J. P.; ESSMAN, W.B.; JARVIK, M.E.: Ether-induced retrograde amnesia for one-trial conditioning in mice. Science, 1961, 133, 1477-1478
- ADAMS, H. E.; LEWIS, D. J.: Electroconvulsive shock, retrograde amnesia and competing responses. J. Comp. Physiol. Psychol., 1962 a, 55, 299-301
- ADAMS, H. E.; LEWIS, D. J.: Retrograde amnesia and competing responses.

  J. Comp. Physiol. Psychol., 1962 b, 55, 302-305
- ADAMS, H. E.; PEACOCK, L. J.; HAMRICK, D. D.: Electroconvulsive shock and one-trial learning: retrograde amnesia or disinhibition?

  Physiol. and Behav., 1967, 2, 435-437
- BENOIT, O.; BLOCH, V.: Seuil d'excitabilité réticulaire et sommeil profond chez le chat. J. Physiol., 1960, 52, 17-18
- BLOCH, V.; BONVALLET, M.: Interactions des formations réticulaires mésencéphalique et bulbaire. J. Physiol., 1964, 53, 280-281
- BLOCH, V.; DENTI, A.; SCHMALTZ, G.: Effets de la stimulation réticulaire sur la phase de consolidation de la trace mnésique. J. Physiol., 1966, 58, 5, 469-470

- BLOCH, V.; DEWEER, B.: Rôle accélérateur de la stimulation réticulaire sur la phase de consolidation d'un apprentissage en un seul essai. C. R. Acad. Sci., 1968, 266, 384-387
- BONVALLET, M.; BLOCH, V.: Bulbar control of cortical arousal. Science, 1961, 133, 1133-1134
- BREEN, R.A.; Mc GAUGH, J.L.: Facilitation of maze learning with posttrial injections of picrotoxin. J. Comp. Physiol. Psychol., 1961, 54, 498-501
- BURES, J.; BURESOVA, O.: Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. J. Comp. Physiol. Psychol., 1963, 56, 268-272
- CHOROVER, S. L.; SCHILLER, P. H.: Short-term retrograde amnesia in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 1965 a, 59, 73-78
- CHOROVER, S.L.; SCHILLER, P.H.: Retrograde amnesia. Science, 1965, 1521
- CHOROVER, S.L.; SCHILLER, P.H.: Re-examination of prolonged retrograde amnesia in one-trial learning. J. Comp. Physiol. Psychol., 1966, 61, 34-41
- COONS, E.E.; MILLER, N.E.: Conflict versus consolidation of memory traces to explain "retrograde amnesia" produced by ECS.

  J. Comp. Physiol. Psychol., 1960, 53, 524-531

- DE GROOT, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinates. N. V. Nord-Hollandsche uitgevers maatschappij, Amsterdam, 1959
- DENTI, A.: Facilitation d'un conditionnement par stimulation réticulaire lors de la phase de fixation mnésique. <u>Doctorat d'Université</u>,

  Paris, 1965
- DEWEER, B.; BLOCH, V.: Consolidation de la mémoire par activation réticulaire lors d'un apprentissage discriminatif à essai unique chez le rat. <u>Psychol. Franç.</u>, à paraître
- DOTY, B.A.; DOTY, L.A.: Effect of age and chlorpromazine on memory consolidation. J. Comp. Physiol. Psychol., 1964, 57, 331-334
- DUNCAN, C. P.; Habit reversal deficit induced by electroshock in the rat.

  J. Comp. Physiol. Psychol., 1948, 41, 11-16
- DUNCAN, C.P.: The retroactive effect of electroshock on learning. J. Comp.

  Physiol. Psychol., 1949, 42, 32-44
- ESSMAN, W.B.; ALPERN, H.: Single trial conditioning: methodology and results with mice. Psychol. Reports, 1964, 14, 731-740
- ESSMAN, W.B.; JARVIK, M.E.: Impairment of retention for a conditioned response by ether anesthesia in mice. <u>Psychopharmacologia</u>, 1961, 2, 172-176
- FLORES, C.: Les processus d'intégration mnémonique. Enfance, 1962, 4-5

- FLORES, C.: La mémoire. Traité Psychol. Expé., IV, Ch. XIV, 180-306, 1964
- GALAMBOS, R.: A glia-neural theory of brain function. Proc. Nat. Acad. Sci. Us., 1961, 47, 129-136
- GERARD, R.W.: Biological roots of psychiatry. Science, 1955, 122, 225-230
- GLICKMAN, S.E.: Deficits in avoidance learning produced by stimulation of the ascending reticular formation. Canad. J. Psychol., 1958, 12, 97-102
- GLICKMAN, S.E.: Perseverative neural processes and consolidation of the memory trace. Psychol. Bull., 1961, 58, 218-233
- HAYES, K.J.: Anoxic and convulsive amnesia in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 1953, 46, 216-217
- HERIOT, J. T.; COLEMAN, P.D.: The effect of electroconvulsive shock on retention of a modified "one-trial" conditioned avoidance response. J. Comp. Physiol. Psychol., 1962, 55, 1082-1084
- HOAGLAND, H.: Neurological considerations. Mental Hygiene, 1966, 4, 510-512
- HOLLAND, H.C.; GARG, M.: Consolidation and maze-learning: a comparison of several post-trial treatments. Life Sci., 1967, 6, 1987-1997

- HUDSPETH, W.J.; Mc GAUGH, J.L.; THOMPSON, C.W.: Aversive and amnesic effects of electroconvulsive shock. J. Comp. Physiol. Psychol., 1964, 57, 1, 61-64
- HUGELIN, A.; BONVALLET, M.: Tonus cortical et contrôle de la facilitation motrice d'origine réticulaire. J. Physiol., 1957 a, 49, 1171-1200
- HUGELIN, A.; BONVALLET, M.: Etude expérimentale des inter-relations réticulo-corticales. Proposition d'une théorie de l'asservissement réticulaire à un système diffus cortical. J. Physiol., 1957 b, 49, 1201-1223
- HYDEN, H.; EGYHAZI, E.: Glial RNA changes during a learning experiment in rats. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 1963, 49, 618-624
- JOHN, E.R.: Mechanisms of memory. 1967, 458 pp., Academic Press, New-York, USA
- KING, R.A.: Consolidation of the neural trace in memory: investigation with one-trial conditioning and ECS. J. Comp. Physiol. Psychol., 1965, 59, 283-284
- KRIVANEK, J.; HUNT, E.: The effects of posttrial injections of pentylenetetrazole, strychnine and mephenesin on discrimination learning.

  Psychopharmacologia, 1967, 10, 189-195

- KRIVANEK, J.; Mc GAUGH, J.L.: Effects of pentylenetetrazol on memory storage in mice. 1967, ronéoté. 27 pp., 8 fig.
- KUPFERMANN, I.: Failure of spreading depression to produce retrograde amnesia. Psychon. Sci., 1965, 3, 43-44
- LEE-TENG, E.: Disruption by electroconvulsive shock of memory consolidation in chicks. Proc. of the 14th Ann. Conv. of the Am.

  Psychol. Ass., 1966
- LEE-TENG, E.; SHERMAN, S.M.: Memory consolidation and one-trial learning in chicks. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 1966, 56, 926-931
- LEUKEL, F.: A comparison of the effects of ECS and anesthesia on acquisition of the maze habit. J. Comp. Physiol. Psychol., 1957, 50, 300-306
- LEWIS, D. J.; ADAMS, H. E.: Retrograde amnesia from conditioned competing responses. Science, 1963, 141, 516-517
- LEWIS, D. J.; MAHER, B.A.: Neural consolidation and electroconvulsive shock. Psychol. Rev., 1965, 72, 225-239
- LEWIS, D. J.; MAHER, B.A.: Electroconvulsive shock and inhibition: some problems considered. Psychol. Rev., 1966, 73, 388-392

- Mc GAUGH, J. L.: Facilitative and disruptive effects of strychnine sulphate on maze learning. Psychol. Rep., 1961, 8, 99-104
- Mc GAUGH, J.L.: Time-dependent processes in memory storage.

  Science, 1966, 153, 1351-1358
- Mc GAUGH, J. L.; COLE, J. M.: Age and strain differences in the effect of distribution of practice on maze learning. Psychon. Sci., 1965, 2, 253-254
- Mc GAUGH, J. L.; MADSEN, M. C.: Amnesic and punishing effects of electroconvulsive shock. Science, 1964, 144, 182-183
- Mc GAUGH, J.L.; PETRINOVITCH, L.: Effects of drugs on learning and memory. Int. Rev. Neurobiol., 1965, 8, 139-196
- Mc GAUGH, J.L.; PETRINOVITCH, L.: The effect of strychnine sulphate on maze learning. Am. J. Psychol., 1959, 72, 99-102
- Mc GAUGH, J.L.; THOMPSON, C.W.: Facilitation of simultaneous discrimination learning with strychnine sulphate. <u>Psychopharmacolo-gia</u>, 1962, <u>3</u>, 166-172
- Mc GAUGH, J.L.; WESTBROOK, W.; BURT, G.: Strain differences in the facilitative effects of 5-7-diphenyl-1-3-diazadamantan-6-ol (1757 I.S.) on maze learning. J. Comp. Physiol. Psychol., 1961, 54, 502-505

- Mc GAUGH, J. L.; WESTBROOK, W.; THOMPSON, C.W.: Facilitation of maze learning with posttrial injections of 5-7-diphenyl-1-3-diazadamantan-6-ol (1757 I.S.). J. Comp. Physiol. Psychol., 1962, 55, 710-713
- MADSEN, M.C.; Mc GAUGH, J.L.: The effect of electroconvulsive shock on one-trial avoidance learning. J. Comp. Physiol. Psychol., 1961, 54, 522-523
- MAHUT, H.: Effects of subcortical electrical stimulation on learning in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 1962, 55, 472-477
- MULLER, C.E.; PILZECKER, A.: Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. Z. Psychol., 1900, 1, 1-300
- NIELSON, H.C.: Evidence that electroconvulsive shock alters memory retrieval rather than memory consolidation. Exp. Neurol., 1968, 20, 3-20
- PEARLMAN, C.A.; Similar retrograde amnesic effects of ether and spreading cortical depression. J. Comp. Physiol. Psychol 1966, 61, 306-308
- PEARLMAN, C.A.; SHARPLESS, S.K.; JARVIK, M.E.: Retrograde amnesia produced by anesthetic and convulsant agents. J. Comp.

  Physiol. Psychol., 1961, 54, 109-112

- RUSSELL, W.R.; NATHAN, P.W., cités par Denti, 1965
- SPROTT, R.L.: Retrograde amnesia in two strains of mice. Psychol.

  Rep., 1966, 19, 1247-1250
- SPROTT, R.L.; WALLER, M.B.: The effects of electroconvulsive shock on the action of a reinforcing stimulus. J. Exp. Anal. Behav., 1966, 9, 663-669
- SUDAK, F.N.; ESSMAN, W.B.: Retrograde retention deficit produced by body temperature reduction in rats. Feder. Proc., 1964, 23, 312 (abstract)
- TENEN, S.S.: Retrograde amnesia from electroconvulsive shock in a one-trial appetitive learning task. Science, 1965, 148, 1248-1250
- THOMPSON, R.; The comparative effects of electroconvulsive shock and anoxia on memory. J. Comp. Physiol. Psychol., 1957, 50, 397-400
- THOMPSON, R.; DEAN, W.A.: A further study of the retroactive effect of electroconvulsive shock. J. Comp. Physiol. Psychol., 1955, 48, 488-491
- THOMPSON, C.W.; Mc GAUGH, J.L.; SMITH, C.E.; HUDSPETH, V.J.; WESTBROOK, W.H.: Strain differences in the retroactive effects of electroconvulsive shock on maze learning. Canad. J. Psychol., 1963, 56, 806-810

- WEISSMAN, A.: Retrograde amnesic effect of supramaximal electroconvulsive shock on one-trial acquisition in rats. <u>J. Comp.</u> Physiol. Psychol., 1964, <u>57</u>, 248-250
- WEISSMAN, A.: Effect of electroconvulsive shock intensity and seizure pattern on retrograde amnesia in rats. J. Comp. Physiol. Psychol., 1963, 56, 806-810
- WESTBROOK, W.H.; Mc GAUGH, J.L.: Drug facilitation of latent learning

  Psychopharmacologia, 1964, 5, 440-446
- ZINKIN, S.; MILLER, A.J.: Recovery of memory after retrograde

  amnesia induced by electroconvulsive shock. Science, 1966,

  155, 102-103