

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES

par

François BERNET

BASES NEURO-VEGETATIVES DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE CHEZ LE RAT



Soutenue le 27 Mai 1977 devant la Commission d'Examen

Membres du Jury :	MM. S. BOUISSET	Président et Rapporteur
	P. KARLI	Rapporteur
	J. ROFFI	Rapporteur
	J.C. ROY	Rapporteur
	E. PERTUZON	Examineur
	J.P. ROUSSEAU	Examineur

Le présent travail a été entrepris au Laboratoire de Physiologie Générale de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE.

Aussi, je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur S. BOUISSET qui, après m'avoir enseigné la Physiologie, m'a accueilli dans son Laboratoire. Il a inspiré et guidé ce travail. Ses conseils enrichissants et ses encouragements chaleureux m'ont été d'un précieux secours dans l'élaboration de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur P. KARLI, malgré les plus hautes charges qu'il assume à la tête de l'Université Louis Pasteur de STRASBOURG, m'a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail dont une partie a bénéficié des contacts fructueux avec son Laboratoire. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur J. ROFFI qui m'a toujours réservé un excellent accueil dans son Laboratoire. En acceptant de participer à ce jury, il y apporte sa grande compétence en Endocrinologie. J'en suis très honoré et lui en suis très reconnaissant.

Après avoir participé à mon jury de thèse de 3e Cycle, Monsieur le Professeur J.P. ROUSSEAU a accepté à nouveau de se joindre à ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail.

Monsieur le Professeur J.C. ROY m'a fait l'amitié d'examiner ce mémoire. Ses suggestions et ses critiques m'ont toujours été très précieuses et je l'en remercie bien vivement.

Une mention particulière doit être faite à Monsieur le Professeur E. PERTUZON. Bien que ses préoccupations scientifiques soient éloignées des miennes, il a eu la gentillesse de m'accueillir dans son Laboratoire, il y a deux ans. La rigueur scientifique de ses conseils et une bienveillance jamais démentie m'ont beaucoup aidé. Qu'il trouve ici l'expression de ma vive et amicale reconnaissance.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à Mademoiselle M. BEAUVALLET et Madame J. FUGAZZA qui m'ont initié aux techniques de dosage des catécholamines urinaires.

Je ne saurais oublier ici Monsieur le Professeur P.L. BROADHURST qui, après m'avoir réservé un accueil très cordial dans son Laboratoire, a eu l'extrême obligeance de me faire don de rats Maudsley. Je lui en suis très reconnaissant.

Mes plus vifs remerciements vont également à J. DENIMAL dont la collaboration efficace et amicale m'a été si précieuse dans la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma fidèle et sincère amitié.

Je ne saurais terminer sans remercier très cordialement Madame M. LE BEC dont la collaboration technique efficace m'a permis de réaliser ce travail et Madame B. COISNE qui s'est acquittée avec beaucoup de compétence et de patience de la dactylographie de ce mémoire. Je leur en suis très reconnaissant.

Ma reconnaissance s'adresse enfin à tous mes collègues et amis du Laboratoire pour l'appui aussi bien matériel que moral qu'ils m'ont apporté au cours de ce travail.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	1
I - Notion d'émotivité	2
II - Corrélats physiologiques de la réactivité émotionnelle	3
III - Position du problème	12
<u>Chapitre I - MESURE DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE</u>	17
A - Choix d'une méthode d'évaluation de la réactivité émotionnelle	18
B - Technique et protocole	33
C - Résultats	37
D - Discussion	50
E - Conclusion	58
<u>Chapitre II - ETUDE DE L'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF</u>	58
A - Techniques	60
B - Protocole	91
C - Résultats	100
D - Discussion	144
E - Conclusion	179
<u>Chapitre III - ETUDE DE LA RELATION ENTRE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE ET L'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF AU NIVEAU CENTRAL</u>	181
A - Techniques	182
B - Protocole	188

C - Résultats	193
D - Discussion	210
E - Conclusion	223
<u>Chapitre IV - DISCUSSION GENERALE</u>	225
I - Les différences d'excrétion des CA urinaires correspondent-elles à des différences d'activité adrénosympathique ?	226
II - Les différences d'activité adrénosympathique sont-elles liées aux différences de souches ou seulement aux différences d'émotivité ?	228
III - Les différences de réactivité émotionnelle ne sont-elles pas plutôt liées à des différences d'équilibre neuro-végétatif ?	231
IV - Rôle de certains centres cérébraux sur l'équilibre neuro-végétatif	234
<u>RESUME ET CONCLUSIONS</u>	237
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	241
<u>ANNEXES</u>	261

Chaque chapitre est précédé d'un plan détaillé.

INTRODUCTION

I	- <u>NOTION D'EMOTIVITE</u>	2
II	- <u>CORRELATS PHYSIOLOGIQUES DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE</u>	3
	. Réactivité émotionnelle et activité adrèno-sympathique	4
	. Réactivité émotionnelle et activité cortico-surrénalienne	6
	. Réactivité émotionnelle et hormones sexuelles	8
	. Réactivité émotionnelle et activité thyroïdienne	8
	. Réactivité émotionnelle et neuro-médiateurs encéphaliques	9
	. Réactivité émotionnelle et nature des contrôles encéphaliques	10
III	- <u>POSITION DU PROBLEME</u>	12

Au début du siècle, CANNON a entrepris l'étude des manifestations neuro-végétatives qui ont lieu au cours des réactions émotionnelles. Il a insisté sur la stimulation orthosympathique initiatrice d'une décharge d'adrénaline qui vient renforcer l'action du sympathique. A partir de ses observations, exposées dans "Bodily changes in Pain, Hunger, Fear and Rage", CANNON (1929) considère la réaction émotionnelle comme un processus adaptatif qui prépare l'organisme au combat ou à la fuite. Quelques années plus tard, HALL (1934), s'appuyant sur les données de CANNON, aborde l'analyse du comportement émotionnel du rat à partir d'indices végétatifs caractéristiques des réactions émotionnelles, tels que la défécation et la miction produites dans un nouvel environnement. Cependant, si les manifestations physiologiques des réactions émotionnelles ont fait l'objet de nombreuses recherches, on constate que les corrélats physiologiques de l'émotivité restent encore très imprécis, en particulier, les corrélats neuro-végétatifs. Mais, auparavant, une définition de la notion même d'émotivité s'impose.

I - NOTION D'EMOTIVITE

Chez l'homme, l'émotivité, selon FRAISSE (1963), est en général considérée comme un constituant fondamental de la personnalité. Elle "caractérise la sensibilité aux situations émouvantes". L'auteur note que tous les travaux sur les composantes de l'émotivité concordent sur un point : "il y a un ensemble de comportements qui ont un lien entre eux et qui correspondent à une susceptibilité propre du sujet à l'évènement". L'émotivité serait à la fois innée et acquise : l'émotivité innée dépendant de certaines constitutions physiologiques et l'émotivité acquise d'expériences antérieures. Dans les deux cas, l'émotivité, dans le sens d'hyperémotivité, correspond à "une forte mobilisation énergétique difficile à contrôler et qui engendre fréquemment des réactions émotives là où, chez des sujets non émotifs ou moins émotifs, on n'observe que des réactions adaptées".

Chez le rat, HALL (1934) utilisa le premier le terme d'"emotionality" que l'on a coutume de traduire par émotivité. Il la définit comme un état se traduisant par "des réactions organiques comportementales et expérientielles dénotant un état troublé et agité de l'animal". Il précise ensuite que l'émotivité n'est qu'un concept commode pour définir un "ensemble complexe de facteurs" et que cette émotivité est avant tout reliée au niveau d'activité sympathique. C'est en mesurant un indice présumé de cette activité qu'il évaluera l'émotivité.

A la suite de HALL, BROADHURST (1957) entreprit l'étude de l'émotivité du rat d'un point de vue génétique. Ses travaux l'ont conduit à considérer celle-ci comme un caractère général inné, c'est-à-dire, selon SAVAGE et EYSENCK (1964), comme "une prédisposition innée du système nerveux autonome à réagir particulièrement fortement, rapidement et en permanence à certaines classes de stimuli". L'hypothèse de BROADHURST faisant de l'émotivité une entité univoque susceptible

de faciliter ou d'inhiber diverses réponses a été fortement contestée récemment par ARCHER (1973). Cet auteur s'appuyant sur la divergence des résultats obtenus à partir de tests de mesure de l'émotivité préconise d'abandonner cette notion unitaire de l'émotivité et de retourner à l'idée originale de HALL d'un "complexe de facteurs". Des behavioristes tels que RICHELLE (1968) précisent que "des notions telles que... émotivité ... n'ont naturellement aucune valeur si elles ne sont rapportées à des comportements précis, soigneusement objectivés. Elles n'ont aucune existence en tant qu'entités psychologiques unifiées...". L'utilisation du terme d'émotivité, sans précaution, expose donc l'auteur à se voir taxer d'anthropomorphisme. Comme SOUBRIE (1971), nous le prendrons comme une modalité de comportement : "hyper-réactivité à tous les stimuli" (en particulier à un nouvel environnement) et par la suite nous lui préférerons le terme de réactivité émotionnelle.

Depuis HALL (1934), l'indice le plus souvent utilisé pour mesurer cette réactivité émotionnelle est l'importance des "éliminations réactionnelles", défécations et mictions, produites dans un environnement nouveau. Cependant ARCHER (1973) note que cette mesure de l'émotivité n'a pas encore reçu de preuves physiologiques suffisantes pour la valider. Quelle relation existe-t-il en effet entre l'émotivité ainsi évaluée et l'activité du système nerveux autonome ? En d'autres termes, les différences de réactivité interindividuelle correspondent-elles à des états physiologiques différents ? C'est le problème des corrélats physiologiques de la réactivité émotionnelle.

II - CORRELATS PHYSIOLOGIQUES DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE

Depuis les observations de CANNON, les modifications végétatives liées aux réactions émotionnelles ont fait l'objet de nombreux travaux et l'accent a été mis sur l'activation du système adrénosympathique.

On est donc en droit de penser que, si un rat "émotif" réagit plus aux agressions, ses médullo-surrénales et son système orthosympathique sont davantage sollicités. Par conséquent, l'exploration du système adrénosympathique peut révéler des différences d'activité en relation avec le comportement émotif de l'animal.

Réactivité émotionnelle et activité adrénosympathique

- Chez le rat, la relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité sympathique a été abordée par deux voies différentes. La première consiste à comparer les mesures de réactivité émotionnelle au niveau de réponse d'une structure innervée par le système nerveux sympathique, le coeur. Une fréquence cardiaque élevée devient alors l'indice d'une activité sympathique élevée. Mais une activité sympathique élevée n'est pas forcément en relation avec une réaction émotionnelle. L'activité musculaire, par exemple, intervient dans le même sens, mais selon MOSES (1946) les réactions émotionnelles entraînent des modifications de la fréquence cardiaque plus grandes que celles provoquées par l'activité musculaire. DESSAUX (1955) de façon allusive, mais surtout SNOWDON et coll. (1964) ont probablement les premiers associé la fréquence cardiaque à la réactivité émotionnelle. De la même façon HARRINGTON et HANLON (1966) ont mis en évidence une telle relation alors que CANDLAND et coll. (1967) n'y sont pas parvenus. Plus récemment, BLIZARD (1971), puis WILL et CHECCHINATO (1972) ont présenté des résultats qui paraissent infirmer les données antérieures. L'analyse de tous ces travaux au chapitre II nous permettra de noter la grande disparité des protocoles expérimentaux responsables en partie de cette apparente hétérogénéité.

La deuxième approche des activités sympathique et médullo-surrénalienne est faite, comme chez l'homme, par des mesures d'excrétion des catécholamines urinaires. BENEŠ et BENEŠOVÁ (1966) ont observé des différences d'excrétion chez des rats présentant des activités

exploratoires différentes : les rats plus actifs excrétant davantage de catécholamines. Si on considère que l'émotivité a tendance à présenter une corrélation inverse avec l'activité exploratoire, on pourra comparer ces résultats aux nôtres. Ces mêmes auteurs (1970) ont ensuite sélectionnés quatre catégories d'animaux selon deux critères, l'activité exploratoire et la réactivité émotionnelle. Ils ont alors pu montrer à partir des catécholamines urinaires que ces rats réagissaient différemment aux agressions.

- Chez l'homme, la plupart des travaux ont été effectués en mesurant l'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaires. FRANKENHAUESER et coll. (1968) ont particulièrement insisté sur l'importance de l'excrétion de base des catécholamines urinaires. Ils ont pu ainsi établir une relation entre cette excrétion et des caractéristiques comportementales différentes et écrire que "leurs résultats suggèrent l'intéressante possibilité de prévoir les réactions aux agressions à partir de ces niveaux de repos". On abordera avec plus de précision au chapitre II les travaux de cette école suédoise dont l'essentiel a été rapporté dans une revue effectuée par FRANKENHAEUSER (1971). Un autre chercheur suédois, LEVI (1961) a également suspecté l'existence d'un parallélisme entre les différences physiologiques et psychologiques dans la tolérance aux agressions mais il a par la suite (1967) catégoriquement infirmé cette hypothèse.

En fait, la majorité des auteurs s'attachent davantage aux variations de l'excrétion des catécholamines dans différentes situations de stress. Les principales études effectuées sur ce sujet l'ont été par ELMADJIAN et coll. (1958), EULER (1964), LEVI (1967), SCHILDKRAUT et KETY (1967), MASON (1968), STARLINGER et coll. (1969) et plus récemment WROBLEWSKI et coll. (1973). Ces auteurs insistent sur le rôle prédominant joué par le système sympathico-médullo-surrénalien lors des réactions à différentes agressions, en particulier lors des

réactions émotionnelles. Ils rapportent également un certain nombre de résultats qui tendent à montrer que la médullo-surrénale et le système sympathique réagissent différemment en fonction de la nature des agressions et des réactions psychologiques qu'elles provoquent.

Vingt ans après CANNON, SELYE (1950) met l'accent sur l'activation du système hypophyso-corticosurrénalien lors d'un stress. Le stress est défini par lui-même comme l'état réactionnel d'un organisme soumis à l'action d'un excitant quelconque. Selon Von EULER (1964) il semble douteux que les deux systèmes réagissent dans toutes les conditions de stress. Certaines conditions déclencheront le système sympathico-médullo-surrénalien seulement, sans provoquer de réaction marquée du système hypophyso-corticosurrénalien et inversement. Cependant, on sait que l'adrénaline peut secondairement favoriser la libération d'ACTH à partir de l'antéhypophyse et provoquer une libération consécutive de stéroïdes corticosurrénaux. Par ailleurs, WURTMAN et AXELROD (1966), ROFFI (1968) ont montré que l'enzyme qui catalyse la méthylation de la noradrénaline, la phényléthanolamine-N-méthyltransférase est activée par les glucocorticoïdes, ceux-ci diminuant d'autre part l'activité des enzymes de dégradation des catécholamines (PARVEZ et PARVEZ, 1972 ; KVETŇANSKÝ et coll., 1975). La corticosurrénale est ainsi susceptible de modifier l'activité médullo-surrénalienne.

Réactivité émotionnelle et activité cortico-surrénalienne

Les premières études effectuées sur la relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité surrénalienne, consistaient à peser les glandes surrénales. ANDERSON et ANDERSON (1938) ne trouvaient pas de corrélation significative entre la défécation émotionnelle et le poids des surrénales. YEAKEL et RHODES (1941), les premiers, notaient que les rats mâles sélectionnés sur plusieurs générations pour leur réactivité émotionnelle élevée possédaient des surrénales plus lourdes que les

autres. ROGERS et RICHTER (1948) obtenaient des résultats comparables à partir de souches sauvages et domestiques. FEUER et BROADHURST (1962 b), sur les rats MAUDSLEY REACTIVE et NON REACTIVE, concluaient aussi comme YEAKEL et RHODES. FEUER, quelques années plus tard (1969), confirmait cette différence en montrant que les surrénales plus lourdes des rats émotionnellement réactifs contenaient davantage de corticostéroïdes. La différence s'inversait pour le taux sérique.

Mais PARE et CULLEN (1965) montrent par des dosages d'acide ascorbique surrénalien qu'il est difficile d'établir une corrélation entre l'émotivité des animaux mesurée par la défécation et l'activité de la corticosurrénale. ADER et coll. (1967 et 1969), après une étude très complète des relations éventuelles entre l'émotivité et la fonction corticosurrénalienne, concluent dubitativement. Pour eux, si l'émotivité est réellement reliée à l'activité du cortex surrénalien, les tests comportementaux, tels que l'open-field et la réaction à la prise en main, n'évalueraient pas cette émotivité : sinon, il faudrait écarter l'hypothèse d'une relation entre cette composante comportementale et la fonction corticosurrénalienne mesurée par des dosages de corticostérone plasmatique et surrénalienne.

Plus récemment, JOFFE et coll. (1973) relancèrent le débat en montrant que les rats surrénalectomisés déféquaient plus que les témoins dans un environnement nouveau et étaient moins actifs aux 3e et 4e jours de test. Ces résultats confirmaient les données plus anciennes recueillies par MOYER (1958) sur des animaux surrénalectomisés. LEY et CORSON (1973) expliquaient cette augmentation de réactivité émotionnelle par une augmentation de l'ACTH. A la même époque, STERN et coll. (1973) déniaient toute intervention des sécrétions hypophyso-surrénaliennes dans les différences comportementales des rats dans l'open-field.

La relation entre l'activité corticosurrénalienne et la réactivité émotionnelle a donc fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats concordent rarement.

Réactivité émotionnelle et hormones sexuelles

Le rat montre généralement des différences de comportement émotionnel entre les sexes. GRAY et coll. (1969), BLIZARD et coll. (1975) notent que le mâle se comporte habituellement comme s'il était le plus "émotif". Ces auteurs rapportent les travaux d'ANDERSON (1940), selon lesquels les indices de réactivité émotionnelle évaluée dans un nouvel environnement de type "open-field", ont des valeurs plus basses au moment de l'oestrus. GRAY et LEVINE (1964) et de façon moins nette, BURKE et BROADHURST (1966) confirment ces données. D'autre part, des injections d'oestrogène capables d'induire l'oestrus réduisent les réactions de peur provoquée par la situation d'open-field. Inversement des injections de propionate de testostérone au cinquième jour après la naissance chez des rats génétiquement femelles réduisent les différences d'émotivité par rapport aux mâles (GRAY et coll., 1965). Plus récemment, BLIZARD et coll. (1975) ont confirmé l'influence des hormones sexuelles sur le comportement du rat dans l'open-field.

Réactivité émotionnelle et activité thyroïdienne

L'utilisation de la défécation comme indice de réactivité émotionnelle ont amené certains chercheurs à s'interroger sur la relation entre cette réactivité et le métabolisme des rats ou l'activité thyroïdienne étroitement lié à celui-ci.

C'est ainsi que FEUER et BROADHURST (1962 a) ont comparé l'activité thyroïdienne entre deux souches de rats sélectionnés pour leur différence de défécation émotionnelle : les rats MAUDSLEY REACTIVE et MAUDSLEY NON REACTIVE. Chez les MAUDSLEY REACTIVE défécant plus dans l'enceinte expérimentale, la thyroïde est plus grosse mais moins active. En effet, les taux d'hormones thyroïdiennes dans la glande et le plasma sont plus bas que chez les MAUDSLEY NON REACTIVE. Au niveau hypophysaire, la TSH est plus abondante chez ces mêmes rats alors que son

taux plasmatique est inférieur. Plus récemment, BLIZARD et CHAI (1972) ont montré que des souris LIR relativement hypothyroïdiennes déféquaient significativement plus que celles de la souche HIR relativement hyperthyroïdienne. Ces données peuvent être interprétées comme un argument en faveur de l'existence d'un niveau métabolique de repos moins important chez les animaux émotionnellement plus réactifs. IMADA (1970), en effet, rapporte que les MAUDSLEY REACTIVE, relativement à leur poids plus élevé prennent moins de nourriture par jour et défèquent moins dans leur cage d'élevage que les animaux de l'autre souche. Ce qui avait été interprété dix ans auparavant par WATSON (1960), à partir de résultats semblables, comme l'indice d'un métabolisme général plus bas.

Réactivité émotionnelle et neuro-médiateurs encéphaliques

La présence dans le cerveau de nombreux neuro-médiateurs a incité les psychophysiologistes à chercher des corrélations entre certains comportements et l'activité de telle ou telle catégorie de neurones. SUDAK et MAAS (1964 a) notaient chez deux souches de souris des différences de concentration en sérotonine associées à des différences d'émotivité. La souche BALB a/J plus émotive possédait davantage de sérotonine dans la portion du cerveau constituée du diencéphale, du mésencéphale et du pont que la souche C 57 BL/105. Ces mêmes auteurs (1964 b) ont alors comparé les deux souches MAUDSLEY à leur 21^e génération. Comme chez la souris, la souche réactive présentait un taux de sérotonine cérébrale plus élevé que la souche non réactive, la différence concernant essentiellement la portion limbique. LAGERSPETZ et coll. (1968) comparent la lignée de rats "TURKU agressor" moins réactive dans l'open-field aux MAUDSLEY NON REACTIVE. Les animaux présentent moins de sérotonine dans le télencéphale et plus de noradrénaline dans le tronc cérébral.

BENEŠ et coll. (1970) ont d'abord mis en évidence une corrélation négative entre l'activité exploratoire et le taux de NA cérébrale,

mais si la sélection porte à la fois sur l'activité exploratoire et la défécation dans l'open-field, on constate que les animaux qui explorent peu mais défèquent beaucoup ont le taux le plus faible de NA (BENEŠOVÁ et BENEŠ, 1971). De même, pour la sérotonine, il n'apparaît pas de différence entre les animaux sélectionnés pour leur plus ou moins grande activité exploratoire. Mais quand les auteurs y ajoutent le critère de la défécation, les deux groupes d'animaux déféquant peu et déféquant beaucoup qui présentent, en même temps, une faible activité exploratoire, possèdent significativement moins de sérotonine que les deux autres groupes qui explorent plus.

Plus récemment, MABRY et CAMPBELL (1972) supposent l'intervention d'un système inhibiteur sérotoninergique contrôlant l'éveil catécholaminergique. Quoiqu'il en soit, on verra que l'interprétation des résultats reste difficile quand on sait qu'à l'intérieur d'une même souche, il existe des écarts significatifs dans la teneur des différentes parties du cerveau, à l'exclusion du cervelet, en sérotonine comme en noradrénaline (MILLER, COX et MAICKEL, 1968).

Réactivité émotionnelle et nature des contrôles encéphaliques

Une autre approche des contrôles encéphaliques de la réactivité émotionnelle consiste à la modifier par stimulations électriques ou lésions de certains territoires cérébraux. Il n'est pas possible de citer la plupart de ces travaux du fait de leur abondance et de leur diversité. Rappelons parmi les nombreuses structures nerveuses centrales qui participent au déterminisme du comportement émotionnel l'importance de l'hypothalamus et du mésencéphale dans l'élaboration des réponses somato-motrices et végétatives. L'influence exercée par le système limbique dans la réactivité émotionnelle a été soulignée dans une étude exhaustive de KARLI (1968). C'est ainsi que BRADY et NAUTA (1953) augmentaient significativement la réactivité émotionnelle de rats albinos par des lésions septales. KING (1959) confirmait ces

résultats à partir de deux souches d'animaux différents par leur comportement émotionnel avant les lésions, les rats les plus réactifs présentant une augmentation plus forte de cette réactivité émotionnelle. KING et MEYER (1958) ont montré que l'émotivité accrue des préparations septales était réduite par des lésions amygdaliennes. Des lésions bilatérales amygdaliennes entraînent le plus souvent une diminution de la réactivité émotionnelle. La région septale et les noyaux amygdaliens peuvent donc jouer des rôles réciproques dans le contrôle du comportement émotionnel. L'hyperréactivité des sujets porteurs de lésions septales diminue assez rapidement. Les sujets redeviennent normaux après 3 semaines sauf si on ajoute des lésions du néo-cortex, l'hyper-réactivité se maintient alors (YUTSEY et coll., 1964) ou se réinstalle si la décortication a lieu plusieurs semaines après les lésions septales (CYTAWA, 1974). DOUGLAS et coll. (1969) ont comparé l'ablation des bulbes olfactifs aux effets des lésions septales. En effet, d'après ces auteurs, la bulbectomie totale effectuée sur des femelles provoque une hyperémotivité voisine de celle imputable aux lésions septales. De la même façon, RICHMAN et coll. (1972) ont observé une augmentation de la défécation émotionnelle et de l'activité dans l'open-field provoquée par l'aspiration des bulbes olfactifs, les effets variant selon la souche. JUND et coll. (1971) ont confirmé ces résultats. THORNE et coll. (1973) ne sont pas aussi catégoriques. Pour ces auteurs, l'augmentation d'émotivité n'aurait lieu que pour certaines souches et avec des lésions qui atteignent la partie ventrale des lobes frontaux.

En étudiant les structures nerveuses centrales impliquées dans le déterminisme du comportement d'agression inter-spécifique rat-souris, KARLI et ses collaborateurs ont pu localiser certains territoires intervenant plus ou moins sur la réactivité émotionnelle. Il s'agit d'abord des bulbes olfactifs déjà cités (KARLI et VERGNES, 1963 ; JUND et coll., 1971), de l'amygdale (KARLI et VERGNES, 1965), de la partie postérieure de la substance grise périaqueducale (VERGNES

et CHAURAND, 1973) dont la destruction diminue la réactivité émotionnelle. VERGNES et coll. (1973) ont démontré le rôle inhibiteur dans le déterminisme des activités comportementales du système sérotoninergique et plus récemment, HOLE et LORENS (1975), SREBRO et LORENS (1975) ont précisé que "le noyau médian du raphé apparaît être impliqué dans la régulation du niveau d'activité, dans la réaction à la nouveauté et au changement de l'environnement".

Cette revue rapide de la littérature qui sera reprise au cours des différents points de la discussion nous permet cependant de faire deux observations. La première concerne l'hétérogénéité des résultats qui rend les interprétations souvent contradictoires et interdit toute généralisation. En effet, beaucoup de relations sont étudiées séparément rendant les comparaisons difficiles, seuls BROADHURST (1975) et ses collaborateurs ont réalisé un travail beaucoup plus synthétique. La deuxième observation souligne un déséquilibre entre les différents travaux. Certains concomitants physiologiques de la réactivité émotionnelle ont été très étudiés, alors que d'autres ont été négligés. C'est ainsi que les études sur l'activité cortico-surrénalienne sont beaucoup plus nombreuses que celles qui peuvent concerner l'activité adrénosympathique et l'équilibre neuro-végétatif.

III - POSITION DU PROBLEME

La question fondamentale reste donc posée : existe-t-il une base biologique aux différences comportementales attribuées à l'émotivité ? Sans prétendre en appréhender tous les aspects, il nous a paru souhaitable d'aborder les bases neurovégétatives de la réactivité émotionnelle, car celle-ci, généralement appréciée par ses manifestations neuro-

végétatives, doit être en relation avec la réactivité du système nerveux autonome.

Or, la réactivité d'un système physiologique peut dépendre du niveau d'activité de base, d'après la loi de la valeur initiale formulée par WILDER (1950). PAILLARD (1966) l'exprime en écrivant que "plus le niveau d'activité de base d'un système physiologique est élevé, moindre est sa variation relative à ce niveau pour une stimulation de même intensité". Cette relation inverse entre la réaction physiologique induite par le stimulus et le niveau physiologique qui précède le stimulus est un phénomène d'homéostasie physiologique. Un niveau de base élevé s'accompagnerait de rétroactions homéostatiques plus rapides et LACEY (1956) pose comme corollaire à son étude que "la réponse végétative recueillie est une fonction à la fois de l'importance de la réaction du système considéré et de la rapidité et de la vigueur des réactions compensatrices induites qui tendent à limiter l'effet de la perturbation initiale".

L'exploration des activités neurovégétatives et endocriniennes au repos peut donc révéler des différences en relation avec la réactivité émotionnelle. Parmi les systèmes susceptibles d'être les plus concernés, le système adrèno-sympathique occupe la première place. En effet, on est en droit de penser que l'exploration du système sympathico-surrénalien, particulièrement sollicité dans les réactions émotives, peut révéler des différences au repos, comme après une agression, en relation avec le comportement émotif de l'animal.

Par ailleurs, l'activité de ce système ne peut être isolée de celle de son antagoniste le système parasympathique. En d'autres termes, les différences de réactivité émotionnelle ne sont-elles pas plutôt liées à des différences d'équilibre neuro-végétatif ? Pour répondre à cette question, on a d'abord choisi le rat comme sujet expérimental.

Le choix de cet animal a été dicté par le fait qu'il présente une réactivité émotionnelle particulièrement développée dont la connaissance s'est accrue considérablement depuis un demi-siècle.

Préalablement à l'étude de l'activité adrénosympathique, on a été amené à choisir un test d'évaluation de la réactivité émotionnelle. La plupart des tests préconisent de placer le rat dans un nouvel environnement. L'animal présente alors différents comportements et réactions physiologiques dont certains sont imputables à son émotivité. Le problème posé par ces tests est le choix du meilleur indice. Les variations de celui-ci doivent refléter le plus fidèlement possible la réactivité émotionnelle de l'animal. On conçoit dès maintenant les difficultés d'un tel choix. Le premier problème concerne les caractéristiques émotionnelles de cet indice. HALL (1934), par exemple, lui demandait d'une part d'être plus élevé dans un nouvel environnement que dans un environnement familier, et d'autre part de diminuer avec l'habituation de l'animal à la situation expérimentale. Cependant, ces conditions sont nécessaires mais non suffisantes puisque le comportement exploratoire présente les mêmes caractéristiques. C'est pourquoi, la validité de l'indice choisi doit être prouvée soit en modifiant l'environnement par le bruit ou l'éclairage pour le rendre plus menaçant pour l'animal, soit en comparant cet indice à d'autres indices présumés de la réactivité émotionnelle mesurés au cours d'autres tests. Ce problème est abordé dans le chapitre I où sont présentés les résultats obtenus sur des lots de rats de souches différentes. On a recherché ensuite la signification comportementale des paramètres mesurés et leurs inter-corrélations.

L'étude de l'équilibre neuro-végétatif fait l'objet du chapitre II. Il concerne d'une part l'étude de l'activité adrénosympathique et d'autre part l'étude de l'activité neuro-végétative globale. La mesure de l'activité du système adrénosympathique nous a conduit à choisir un

indice physiologique qui en soit le plus représentatif. Cet indice peut correspondre, soit à la réponse d'un effecteur au système, soit à l'activité du système lui-même. Quoiqu'il en soit, tous les indices dont le recueil perturbe l'animal (prise de sang, cathétérisation, anesthésie,...) sont à éliminer. L'analyse urinaire apparaît donc la plus commode mais il restera à choisir le ou les composés à doser.

Parmi les réponses d'un effecteur, les réponses électrodermales (RED), liées au fonctionnement des glandes sudoripares sont de précieux indices des activations sympathiques (BLOCH, 1965 ; ROY, 1971). Mais, l'activité électrodermale facilement détectable chez l'homme l'est beaucoup moins chez le chat et très difficilement chez le rat. Les quelques glandes sudoripares dont dispose cet animal sont situées dans les zones plantaires des pattes. C'est pourquoi le recueil des RED chez le rat, non anesthésié et non perturbé, nous a paru très hypothétique.

Le rythme cardiaque, par contre, est souvent utilisé ; un rythme rapide révélant une activité sympathique élevée. Sans nier l'importance de cet indice physiologique, il nous paraît plus logique de le considérer comme le résultat d'un équilibre entre deux systèmes antagonistes. Et c'est pourquoi la fréquence cardiaque (f_C) sera utilisée comme indice de l'activité neuro-végétative globale.

On compare donc au cours de ce chapitre l'activité adrénosympathique de base et ses modifications après une agression chez des rats présentant différents degrés de réactivité émotionnelle. Des mesures de f_C doivent permettre ensuite d'évaluer l'équilibre neuro-végétatif de base et d'apprécier par des méthodes pharmacologiques la part respective de chacun des deux systèmes qui interviennent dans cet équilibre.

D'autre part, pour préciser l'éventuelle relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité adrénosympathique, on l'évalue, au chapitre III

avant et après lésions de structures encéphaliques reconnues pour modifier cette réactivité. Enfin, l'étude des teneurs en neuromédiateurs cérébraux doit préciser la validité du schéma décrit par BRODIE et SHORE (1957). Pour ces auteurs, la noradrénaline et la sérotonine sont les médiateurs chimiques de centres antagonistes dans le cerveau. Les neurones noradrénergiques interviendraient dans le système ergotrope de HESS (1949) à dominance orthosympathique et les neurones sérotoninergiques dans le système trophotrope de sens parasympathique. Ce schéma séduisant, sans rencontrer l'approbation de certains chercheurs, tels que FISCHER et coll. (1968) ou CROW et ARBUTHNOTT (1972) reste sous-jacent à de nombreux travaux ; ELEFTHERIOU et CHURCH (1968), MABRY et CAMPBELL (1973), RAY et BARRETT (1975), SAMANIN et GARATRINI (1975), mais surtout ELLISON (1975, 1976) tendent à montrer l'antagonisme fonctionnel des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques. Notre hypothèse de travail consiste donc à rechercher cet éventuel antagonisme entre des souches de réactivité différente.

En conclusion, cette étude doit permettre d'approfondir la connaissance des corrélats physiologiques de la réactivité émotionnelle. La nécessité accrue de l'analyse du comportement, tant pour le neurophysiologiste que le neurochimiste ou le psychopharmacologue rend de plus en plus indispensable la connaissance des corrélations entre les niveaux physiologique, biochimique et comportemental. Si de telles corrélations étaient clairement établies, l'expérimentation à l'un quelconque de ces niveaux pourraient devenir, selon RICHELLE (1968), hautement prédictive de ce qui se passe aux deux autres.

CHAPITRE I

MESURE DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE

A - <u>CHOIX D'UNE METHODE D'EVALUATION DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE</u>	18
I - METHODES UTILISEES	18
1 - Tests de "nouvel environnement"	18
2 - Tests de "timidité"	21
3 - Tests de cotations	22
II - VALIDITE DE LA METHODE CHOISIE	24
1 - Caractéristiques descriptives des mesures de réactivité émotionnelle	24
2 - Reproductibilité du test de l'open-field	28
3 - Comparaison du test de l'open-field à d'autres tests comportementaux	29
B - <u>TECHNIQUE ET PROTOCOLE</u>	33
I - DISPOSITIF EXPERIMENTAL	33
II - ANIMAUX UTILISES	35
III - PROTOCOLE EXPERIMENTAL	35
C - <u>RESULTATS</u>	37
I - COMPARAISON DES DIFFERENTES SOUCHES	37
1 - Souches Wistar (W _A) et Sprague-Dawley	37
2 - Souches Wistar (W _A et W _I) et Sprague-Dawley	43
II - ETUDE DES INTERCORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS PARAMETRES	48

D - <u>DISCUSSION</u>	50
I - SIGNIFICATIONS COMPORTEMENTALES DES PARAMETRES MESURES	50
II - RELATION ENTRE DEFECATION ET ACTIVITE LOCOMOTRICE	52
III - DIFFERENCES COMPORTEMENTALES ENTRE LES SOUCHES	54
1 - Souches Wistar (W _A) et Sprague-Dawley	54
2 - Souches Wistar (W _A et W _I) et Sprague-Dawley	57
E - <u>CONCLUSION</u>	58

La réactivité émotionnelle ne peut être évaluée chez l'animal qu'en mesurant l'ampleur de ses réactions émotives. Dans un premier temps, il faut créer une situation expérimentale susceptible de provoquer de telles réactions. Ensuite, il faut choisir un ou plusieurs indices, comportementaux ou physiologiques, reflétant le plus fidèlement possible l'importance des réactions émotives et d'elles seules. Il convient donc de s'interroger sur les critères d'un bon indice d'émotivité.

La méthode d'évaluation de la réactivité émotionnelle jugée la plus convenable est ensuite utilisée pour caractériser les lots d'animaux constituant le matériel de notre étude.

A - CHOIX D'UNE METHODE D'EVALUATION DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE

I - METHODES UTILISEES

Dès 1941, HALL décrivait déjà une multiplicité de méthodes utilisées pour apprécier "la peur, la timidité, l'émotivité et l'état sauvage des rats". Trente deux ans plus tard, ARCHER (1973) dresse à nouveau un tableau des différents tests d'émotivité. Devant le nombre de situations différentes dans lesquelles les animaux sont placés, les types de comportements observés, les façons de les mesurer, il est difficile d'être exhaustif. De façon un peu schématique, on reprendra la classification d'ARCHER (1973) en distinguant les tests de "nouvel environnement" et les tests de "timidité". Dans ces deux catégories de tests, l'animal est confronté à une situation identique d'un rat à l'autre et les mesures effectuées sont objectives. On y ajoutera toutefois une troisième catégorie omise par cet auteur, sous la rubrique "tests de cotations" où les mesures sont subjectives et les conditions expérimentales moins précises.

1 - Tests de "nouvel environnement"

L'animal est prélevé de son milieu familial pour être placé dans un environnement qui lui est inconnu. Il s'agit d'une enceinte de dimensions généralement importantes et correspondant à "l'open-field" des auteurs anglo-saxons, terme utilisé même en France et qui nous paraît plus explicite que sa traduction "champ libre". Depuis STONE (1932) et YOSHIOKA (1932), mais surtout HALL (1934), l'importance de

la défécation et de la miction produites dans cet environnement est considérée comme critère de réactivité émotionnelle de l'animal (rat).

L'open-field (O.F.) dont une revue critique a été réalisée récemment par WALSH et CUMMING (1976) est une enceinte de forme variable selon les auteurs : circulaire la plupart du temps (HALL, 1934 ; ANDERSON, 1938 ; BROADHURST, 1957 ; CANDLAND et CAMPBELL, 1962 ; ADER, 1967), il peut être carré (YOSHIOKA, 1932 ; HENDERSON, 1966 ; WHIMBEY et DENENBERG, 1967 , SOUBRIE, 1971 ; BRONSTEIN, 1972), ou même rectangulaire (PARE, 1964). Il présente un plancher dont la surface varie de 0,28 m² (CANDLAND et coll., 1965) à 4,5 m² (HALL, 1934). Généralement vide, il est entouré d'une cloison qui isole l'animal de l'environnement extérieur. L'arène est peinte en blanc et divisée en territoires de surface sensiblement égale permettant ainsi d'apprécier les déplacements. Certains auteurs, comme FURCHTGOTT et coll. (1961), SOUBRIE (1971) y disposent des objets pour tester le comportement exploratoire de l'animal. HALL (1934), quant à lui, plaçait au milieu de l'arène des aliments frais.

Depuis BROADHURST (1957), le caractère anxiogène de cette situation est accru par l'adjonction d'un éclairage dont la puissance de la source peut atteindre 1000 W (IVINSKIS, 1966). Dans le même but, mais de façon moins constante, un bruit blanc est émis pendant le passage de l'animal. Il peut être faible et correspondre au bruit d'un ventilateur (32 db, PARE, 1964) ou beaucoup plus puissant (88 db, BECKER, 1969). Comme les autres conditions expérimentales, le nombre et la durée des passages varient énormément selon les auteurs. ADER (1967) n'utilise qu'un seul essai de deux minutes alors que YOSHIOKA (1932) examine les rats dix minutes consécutives par jour, pendant quinze jours consécutifs. Habituellement, chaque passage d'une durée variant de 2 à 5 minutes, est répété successivement 3 à 5 jours. Les paramètres les plus souvent mesurés sont la défécation et les mictions. HALL (1934) compte le nombre de rats

dans un lot qui ont déféqué ou uriné dans l'O.F. au cours d'un même passage ou le nombre de passages nécessaires à un même rat pour qu'il cesse de déféquer dans l'O.F. Le plus souvent, les auteurs totalisent pour chaque rat et chaque passage le nombre de bols fécaux déposés et, plus rarement, le nombre de gouttes d'urine émise. IVINSKIS (1970) va jusqu'à peser l'urine. BECKER (1969) dans une analyse corrélationnelle a utilisé quatre indices de défécation : le nombre de bols fécaux déposés au premier essai comme indice de réactivité initiale, le nombre ordinal du premier essai où le sujet ne défèque plus comme indice de "réactivité habituée", le nombre total de bols fécaux déposés des essais 1 à 4 et le nombre total correspondant aux onze passages.

En plus de la défécation et de l'urination, l'indice le plus souvent examiné est le déplacement horizontal en comptabilisant le nombre de carrés ou de secteurs traversés par l'animal à chaque test. Certains auteurs prennent également en considération l'ingestion éventuelle de nourriture (YOSHIOKA, 1932 ; HALL, 1934), l'immobilité ou "freezing", le toilettage exprimé (DOYLE et YULE, 1959) en nombre par passage, en durée (IVINSKIS, 1970) ou pour une même série expérimentale en nombre de passages où chaque rat a présenté des mouvements de toilette (IVINSKIS, 1966).

Certains auteurs (FURCHTGOTT et coll., 1961 ; PARE, 1964 ; ADER, 1967 ; IVINSKIS, 1970) notent également le temps de latence qui précède les déplacements de l'animal après son dépôt dans l'open-field, le temps passé au centre de l'enceinte (VALLE, 1970) ou l'importance des déplacements dans cette zone (IVINSKIS, 1970). Quand des objets ont été disposés dans l'arène, les auteurs s'intéressent au temps passé à les flairer (FURCHTGOTT et coll., 1961) ou notent le nombre de contacts rat-objet (SOUBRIE, 1971).

Cette description, certes rapide, des modalités d'utilisation du test de l'open-field montre toutefois l'intérêt qu'il a suscité pour

les études comportementales. Cependant, compte-tenu de la diversité des protocoles utilisés, il apparaît difficile de comparer les différents travaux effectués.

En dehors de l'open-field, le labyrinthe est aussi utilisé comme "nouvel environnement". Le paramètre mesuré est le plus souvent le déplacement. Aussi, ce test nous paraît en fait marginal dans cette étude car il est utilisé avant tout pour apprécier le comportement exploratoire du rat (HALLIDAY, 1967 ; WALDEN, 1968 ; LESTER, 1968) et les résultats obtenus ne présentent donc pas pour notre étude un intérêt immédiat. Plus récemment, BATTIG (1969) combine open-field et labyrinthe dans une enceinte hexagonale. Dans ce cas également, c'est l'exploration qui est évaluée. Il faut noter cependant que cet auteur, comme MONTGOMERY (1955), cherche à établir une relation entre la peur provoquée par la situation nouvelle et le comportement exploratoire.

A côté de ces situations expérimentales, maintenant classiques, certains auteurs ont imaginé des tests plus compliqués. ANDERSON (1938), par exemple, place une cage sans fond dans un bassin contenant 2 cm d'eau. Après y avoir déposé un rat, il mesure sa défécation pendant trois minutes et totalise les valeurs de 16 examens différents. HALL (1941) rapporte par ailleurs que PARKER (1939) a utilisé différents tests depuis le bassin de natation, la cage munie d'une paroi mobile permettant de coïncider l'animal, la bascule qui s'incline jusqu'à la nacelle suspendue dans la cage.

2 - Tests de "timidité"

On enregistre, dans cette catégorie de tests, le temps de latence mis par l'animal pour quitter un environnement familier ou un endroit plus abrité que le reste de l'environnement. Le plus simple de ces tests a été décrit par ANDERSON (1938). Il consiste à sortir partiellement

la cage d'élevage du montant qui la soutient. Une ouverture pratiquée au sommet de la cage se trouve ainsi dégagée. L'expérimentateur mesure alors le temps qui sépare l'instant où il dégage la cage de son montant et celui où l'animal s'échappe de cette cage. Un délai maximum de 20 minutes est laissé au rat pour s'échapper. Le test est répété 8 fois consécutives à une semaine d'intervalle. La somme des différents temps ainsi mesurés est supposée indiquer le degré d'émotivité de l'animal. Le test suivant, un peu différent, consiste à mesurer le temps mis par le rat pour sortir du compartiment où il a été déposé et parcourir un tuyau en U de 1,82 m de long et de 10 cm de diamètre, qui aboutit à un compartiment contenant divers aliments. Dix essais (un par jour) sont ainsi effectués. Comme précédemment, le temps total mesuré est considéré comme étant directement en relation avec l'émotivité (ANDERSON, 1938). La mesure du délai nécessaire à l'animal pour sortir d'une situation donnée a été employée aussi par certains utilisateurs de l'open-field. Ainsi FURCHTGOTT et coll. (1961), puis IVINSKIS (1970) notent le temps nécessaire à l'animal pour se déplacer, après son dépôt au centre de l'arène ou pour KING (1970), à la périphérie. Cet auteur considère deux autres mesures : celle du temps pour sortir d'une cage, puis celle du temps pour passer de la partie couverte d'une piste rectiligne à une partie découverte et fortement éclairée.

3 - Tests de cotations

Cette troisième catégorie de tests consiste à observer les réactions de l'animal au cours d'une ou de plusieurs situations plus ou moins agressantes. Chacune des réactions observées est alors affectée d'une note qui peut varier selon l'importance que lui attribue l'auteur. On aboutit ainsi à des échelles de cotation de la réactivité émotionnelle. HALL (1941) rapporte que YERKES (1913), COBURN (1922) puis STONE (1932) ont été les premiers à pratiquer de cette façon. Le rat est observé lors de sa capture dans la cage, pendant la période où il est maintenu

dans la main, puis après son retour dans la cage. Il peut aussi être tenu par la queue d'une main et caressé sur la tête et le dos de l'autre main. Les observations portent sur les cris émis, les défécations et les mictions, la résistance à la capture, le blotissement dans la cage et dans la main ainsi que sur l'activité qui suit la libération. Par ailleurs, la tension musculaire de l'animal lors de son maintien est estimée. Ce type de méthode a été repris par certains neurophysiologistes qui ont pratiqué des lésions encéphaliques, chez le rat, en particulier par BRADY et HUNT (1951) et BRADY et NAUTA (1953). Leur test comporte l'examen de 7 composantes comportementales, à savoir, la résistance à la capture dans la cage, la résistance à la manipulation, la tension musculaire pendant la manipulation et la capture, les cris et vocalisations émises pendant cette période, les mictions et défécations correspondantes, la réaction agressive à la présentation d'une pince devant le museau, la réaction agressive à la poussée avec la pince. Trois expérimentateurs notent chaque composante de 0 à 4 et la somme des notes évalue l'émotivité. Le test est répété ainsi plusieurs jours consécutifs. KING (1958), YUTZEY et coll. (1964), CYTAWA et TEITELBAUM (1968), PHILLIPS et LIEBLICH (1972), THORNE et coll. (1973, 1974) ont repris, généralement après de légères modifications, cette méthode d'évaluation de la réactivité émotionnelle.

Notre problème consistait à choisir parmi les multiples tests utilisés celui qui, à notre avis, permettrait le mieux d'aborder l'étude de la réactivité émotionnelle. On conçoit aisément que le choix n'était pas facile. Il nous a semblé que les tests de cotations présentaient deux inconvénients : d'une part, les notes affectées à chaque observation sont relativement peu objectives car un étalonnage précis est difficile à réaliser, d'autre part, l'expérimentateur, lors de la prise en main, apporte lui-même un facteur peu quantifiable pouvant

intervenir sur la réaction de l'animal. RICHELLE (1968) note à ce sujet : "une telle approche dont l'efficacité est limitée par la disponibilité de l'observateur, fait confiance à une méthodologie dont la psychologie expérimentale a appris à se méfier parce que la plus entâchée par l'équation personnelle de l'expérimentateur". Les tests de "timidité" par ailleurs nous paraissent mal adaptés au problème qui nous concerne ; ils quantifient davantage les besoins exploratoires de l'animal qu'une réactivité émotionnelle. Bien sûr, cette réactivité peut inhiber l'activité exploratoire et, dans ce cas, le manque d'exploration sera un indice d'émotivité. Mais on verra, au cours de la discussion, que la relation émotivité-activité est loin d'être reconnue par tous les auteurs et que, de toute façon, elle varie non seulement en fonction du temps au cours d'un test mais aussi d'un test à l'autre. C'est surtout pour cette raison que l'on a évité l'usage du labyrinthe et que l'on a préféré le test de l'open-field qui, bien que très utilisé depuis HALL, n'en est pas pour cela le moins contesté. Aussi, il s'avère nécessaire d'exposer, au paragraphe suivant, les arguments qui permettent de démontrer la validité de la méthode choisie.

II - VALIDITE DE LA METHODE CHOISIE

La défécation dans l'open-field, mesurée au cours de plusieurs passages successifs, est un indice qui, semble-t-il, présente les principales caractéristiques qu'on attend des mesures de réactivité émotionnelle.

1 - Caractéristiques descriptives des mesures de réactivité émotionnelle

Quatre propositions émises, dès 1934, par HALL permettent de montrer que les "éliminations réactionnelles" sont marquées d'une composante émotive :

- elles ont lieu dans les situations "anxiogènes", c'est-à-dire les situations qui ne font pas référence à une expérience passée ou celles qui présentent des éléments d'agression pour l'animal (prise en main, bruit, lumière forte, espace libre, etc.).

Une méthode pour apprécier si une réponse est émotionnelle consiste d'ailleurs à augmenter le caractère "anxiogène" de la situation expérimentale. Il doit s'en suivre, si c'est le cas, une augmentation de l'importance de la réponse. EVANS et HUNT (1942) ont ainsi montré que défécations et mictions augmentaient avec l'intensité de l'éclairage de l'open-field. BROADHURST (1957) a confirmé les effets de l'éclairage sur la défécation émotionnelle et il a étendu au bruit cette relation entre la défécation et l'intensité du stimulus. Plus récemment, IVINSKIS (1970) cherchant à démontrer la validité des mesures recueillies dans l'open-field, note que seules la défécation et la latence (temps exprimé en secondes, mis par l'animal avant de bouger du centre de l'O.F. où il a été déposé) sont des indices valables d'émotivité. Cet auteur a, en effet, montré sur des rats Wistar et à tête noire qu'un éclairage de 1000 W, par rapport à 25 W, et qu'un son de 90 db par rapport à 70 db rendaient ces indices plus élevés. Il ajoute cependant qu'il faut tenir compte de la reproductibilité des paramètres et qu'à cet égard, la défécation présente une reproductibilité acceptable alors que celle de la latence est faible. D'autres auteurs, VALLE (1970), LIVESEY et EGGER (1970), en utilisant deux intensités lumineuses, ont retrouvé de faibles différences dans la défécation. Ils ont surtout observé une baisse de l'activité dans l'open-field quand l'intensité lumineuse augmente. Ce résultat a été confirmé, la même année, par KING (1970) qui a observé en même temps, comme IVINSKIS (1970), une augmentation de la latence dans l'open-field. L'ensemble de ces résultats permet de confirmer le caractère essentiellement émotionnel de la défécation dans l'open-field, mais soulève en même temps le problème de la signification comportementale de l'activité dans l'open-field. Cette question sera abordée au cours de la discussion de ce chapitre.

- elles sont contrôlées par le système nerveux autonome (directement impliqué dans l'émotivité telle qu'elle est définie par SAVAGE et EYSENCK, 1964).

- elles cessent après une exposition répétée dans la situation qui la provoquait originellement. YOSHIOKA (1932), HALL (1934), EVANS et HUNT (1942) ont montré que sur un lot de rats, le nombre d'animaux déféquant et urinant chaque jour dans l'open-field diminue progressivement. Plus récemment, BROADHURST (1957 a, 1960), CANDLAND et coll. (1965), IVINSKIS (1970) ont souligné la diminution progressive des émissions au cours d'épreuves répétées. Seuls KING et APPELBAUM (1973) trouvent que la défécation dans l'open-field ne se réduit pas de façon significative au cours d'exams répétés. Toutefois, il faut préciser que ce résultat a été obtenu en partie sur la souris dont il s'avère que le comportement dans ce type d'enceinte est différent de celui du rat (HEGMANN et DE FRIES, 1968 ; BRAIN et NOWELL, 1969). Par ailleurs, l'expérimentation effectuée par cet auteur sur le rat ne comporte que deux épreuves successives et de ce fait ne peut conduire à une conclusion définitive.

- les défécations émotionnelles doivent se produire à une fréquence plus élevée que celles qui ont lieu dans la cage d'élevage. CANDLAND et CAMPBELL (1962) ont montré, de façon claire, ces différences au cours de la maturation de l'animal. IMADA (1970) sur les rats MAUDSLEY REACTIVE et MAUDSLEY NON REACTIVE a démontré d'autre part que la défécation dans l'open-field est indépendante de la défécation dans la cage. RUSSEL (1973) émet toutefois des réserves sur des rats "black hooded" à tête noire (lignée PVG/c) dont les femelles ne présentent pas de corrélation entre leur défécation dans l'open-field d'une part et leur poids corporel ou leur défécation dans la cage d'élevage d'autre part. Par contre, chez les mâles, il est possible de mettre en évidence de telles corrélations. RUSSEL explique ces différences de la façon suivante : ces animaux sont beaucoup plus réactifs que les femelles. Par ailleurs,

dans les deux sexes, la défécation dans la cage est liée au poids du rat. Par conséquent, si ces rats mâles, plus réactifs, défèquent dans l'open-field, de telle sorte qu'ils atteignent les limites physiologiques de leur défécation, les résultats tendront à refléter les différences de poids corporel plutôt que les différences d'émotivité. Par contre, les femelles qui défèquent moins n'atteignent sans doute pas cette limite supérieure imposée par le poids du corps et leur défécation est plus étroitement liée à l'émotivité.

Les propositions émises par HALL concernant les caractéristiques émotives de la défécation du rat dans l'open-field ont donc été vérifiées. Mais elles sont insuffisantes sinon beaucoup d'autres réponses comportementales pourraient être appelées "émotionnelles" comme le souligne ARCHER (1973), en particulier celles qui sont davantage liées au comportement exploratoire qu'à la réactivité émotionnelle. C'est le cas des dressements et de l'activité horizontale. Ces paramètres tendent, comme la défécation, à être plus élevés dans un environnement nouveau et à diminuer avec l'habituation des animaux à cette situation expérimentale. Par conséquent, les caractéristiques énoncées par HALL correspondent à des conditions nécessaires mais non suffisantes pour établir qu'un paramètre évalue la réactivité émotionnelle.

Si la réactivité émotionnelle est un caractère constitutionnel de l'animal, sa mesure doit présenter une certaine reproductibilité pour un test donné et des intercorrélations significatives et positives avec les autres tests présumés d'émotivité. C'est pourquoi, deux points restent à aborder concernant la validité du test de l'open-field, d'une part sa reproductibilité et d'autre part sa comparaison avec les autres tests.

' 2 - Reproductibilité du test de l'open-field

Dès 1934, HALL calcule un coefficient de reproductibilité en corrélant la somme des résultats obtenus les jours impairs avec celle des jours pairs. Il en déduit ensuite le coefficient de corrélation de BROWN-SPEARMAN. Les valeurs obtenues pour les défécations et les mictions sont toujours supérieures à .9. ANDERSON (1938) par la même méthode obtient un coefficient de .845 pour la défécation dans l'open-field et HALL (1941) rapporte des valeurs voisines de .9 pour les travaux de PARKER (1939).

BROADHURST (1960) effectue une approche différente, il réalise d'abord une analyse de variance sur 704 rats mettant ainsi en évidence les différences entre les passages et entre les animaux. Il calcule ensuite la reproductibilité de la défécation et de l'activité horizontale à partir des coefficients de corrélations obtenus en faisant le rapport $(S_R^2 - S_I^2)/(S_R^2 + S_I^2)$, S_R^2 correspondant à la variance entre les rats et S_I^2 à la variance résiduelle. Il obtient les valeurs satisfaisantes de .82 pour la défécation et .75 pour l'activité. Pour IVINSKIS (1968), les mesures les plus satisfaisantes de l'émotivité sont la défécation et la miction exprimées par le nombre de jours où elle s'est produite. Les arguments sont triples. Tout d'abord, ces deux paramètres corrélaient ensemble significativement. Deuxièmement, chacune de ces mesures effectuées sur les mêmes animaux au cours de deux séries expérimentales, espacées de 90 jours, présentent de très bonnes corrélations entre les séries. Enfin, un calcul semblable à ceux de HALL ANDERSON et PARKER révèle à l'intérieur d'une même série, une bonne reproductibilité de ces indices d'un passage à l'autre. L'activité horizontale lui paraît également un bon indice comportemental dans l'open-field, dans la mesure où il est reproductible mais un mauvais indice d'émotivité dans la mesure où il ne corréle pas avec les deux précédents paramètres. Il considère par contre les mouvements de toilette

comme des indices peu reproductibles. Deux années plus tard, le même auteur reprend cette étude de la reproductibilité des mesures comportementales obtenues dans l'open-field et conclue que la défécation, les déplacements et les dressements peuvent être considérés comme fournissant des mesures sûres du comportement dans l'open-field. WHIMBEY et DENENBERG (1967) notent également des intercorrélations positives entre les différents passages pour la défécation et les déplacements. Cependant, les déplacements du premier jour présentent des intercorrélations faibles avec les autres jours et on verra plus loin qu'ils présentent selon ces auteurs une signification comportementale plus complexe.

Les différents travaux cités ci-dessus permettent donc de considérer plus particulièrement la défécation (et la miction) dans l'open-field et l'activité horizontale comme des indices sûrs et reproductibles malgré leur relative évolution au cours des différents passages.

Une deuxième méthode pour valider un test comportemental consiste à le comparer à d'autres tests qui sont supposés évaluer le même caractère.

3 - Comparaison du test de l'open-field à d'autres tests comportementaux

Une fois encore on commencera par faire référence aux travaux de HALL (1934). Cet auteur a cherché à montrer qu'un animal qui défèque ou urine pendant plusieurs passages successifs dans l'enceinte expérimentale est plus effrayé qu'un rat qui n'excrète jamais dans cette situation. Pour cela, il met les animaux à jeun et dispose des aliments frais dans l'open-field. Il suppose alors qu'un rat affamé qui n'y mange pas est particulièrement perturbé par cette situation et que, plus il faut de passages pour qu'il mange plus il est "émotif". Il doit donc exister une corrélation entre les épreuves qu'il subit en déféquant et urinant et celles qu'il subit sans manger.

Effectivement, chez 31 rats mâles examinés pendant 10 jours consécutifs, à raison de 3 minutes par jour, les coefficients de corrélation entre les essais sans manger et les essais avec défécation ou avec miction sont respectivement de .82 et .70. Ce qui permet à HALL de conclure que les "éliminations réactionnelles" sont "des mesures valides des différences individuelles de timidité ou de crainte".

Mais d'autres relations ont été rapportées. ANDERSON (1938) a effectué une étude comparative de quatre tests du comportement émotionnel. Ces tests déjà décrits consistent à mesurer : 1) le temps pour sortir de la cage d'élevage, 2) le temps pour passer dans un tuyau en U, 3) la défécation du rat dans une cage partiellement immergée, 4) la défécation dans l'open-field. ANDERSON souligne que ces quatre mesures du comportement émotionnel présentent des inter-corrélations significatives sauf dans le cas des tests 1 et 3. Il ajoute que c'est la défécation dans l'open-field qui présente les corrélations les plus élevées avec les mesures des autres tests et que, de ce fait, elle doit être préférée aux autres. Une étude plus complète encore a été réalisée par PARKER (1939). Il a mesuré sur 100 rats mâles et 100 rats femelles, la défécation produite au cours des six tests différents tels que l'open-field, la contention, le bassin de natation et autres dispositifs déjà cités. Les intercorrélations obtenues à partir des différentes valeurs de la défécation révèlent, comme l'écrit HALL (1941) une constance surprenante des différences individuelles de défécation émotionnelle provoquée par des situations tout à fait différentes. BIEL et O'KELLY (1940) rapportent également, pour 29 rats, un coefficient de corrélation tétrachorique de .68 entre la défécation produite au moment du marquage à 25 jours et la défécation dans l'open-field à l'âge de 105 jours. BROADHURST (1960) note cependant que O'KELLY (1940) s'interroge sur la validité d'un indice d'émotivité qui ne corrèle pas avec la vitesse de fuite et certaines mesures d'apprentissage. Il ajoute d'autre part que HUNT et OTIS (1953) ont montré que la défécation

ne corrèle pas avec un test de "timidité" du type test de sortie, bien qu'elle corrèle fortement avec les autres indices de la réponse émotionnelle conditionnée.

A côté de ces études comparatives, une autre méthode particulièrement démonstrative consiste à utiliser une batterie de tests parmi lesquels l'open-field. L'ensemble des données expérimentales sont alors classées et interprétées par une analyse factorielle. BILLINGSLEA (1942) a testé 40 rats dans dix tests différents dont l'open-field, la cage d'activité, des tests d'agressivité, de "timidité" ou des tests basés sur la recherche d'une solution à un problème. Trois facteurs principaux ont été dégagés de l'ensemble des résultats. C'est ainsi que les valeurs de défécation présentent une saturation élevée pour le facteur I. BILLINGSLEA remarque dans ce facteur "ce qu'il suppose caractériser le rat émotif, c'est-à-dire, peur et comportement inhibé dans des situations provoquant l'émotion". On y trouve aussi le manque d'agressivité devant un jet d'air ou les temps de latence les plus longs dans le test du tunnel. Cependant, cet auteur souligne que les mesures habituelles de la réactivité émotionnelle ne saturent pas un facteur unique. Plus récemment, ARCHER (1973) cite les travaux de HOLLAND et GUPTA (1966). Des rats RHA et RLA (Roman High et Low Avoidance) sélectionnés pour leur plus ou moins grande aptitude à l'évitement ont été examinés dans trois situations expérimentales différentes : un open-field, un actimètre et un compartiment où les dressements sont comptabilisés. Une analyse factorielle permet aux auteurs de mettre en évidence deux facteurs principaux qu'ils désignent "activité" et "émotivité". Cependant, des différences d'origine génétique apparaissent dans la structure de chaque facteur. WILCOCK et BROADHURST (1967) ont pu, de façon semblable, décrire deux facteurs à partir des mesures comportementales effectuées à l'open-field et lors d'un conditionnement d'évitement. Le premier facteur se rapporte essentiellement à l'apprentissage d'évitement en même temps qu'à certaines composantes de l'activité.

Le second est un facteur "émotivité" saturé par la défécation dans l'open-field et à un degré moindre par la latence d'évitement et l'aversion au stimulus conditionnel.

Les autres analyses factorielles concernant le comportement émotionnel ont été réalisées chez la souris, en particulier par WILLINGHAM (1956), FURCHTGOTT et CURETON (1964), ROYE, POLEY et YEUDALL (1973). Ces études mettent en évidence un plus grand nombre de facteurs que chez le rat. La réactivité émotionnelle chez la souris apparaît donc plus difficilement quantifiable et BRAIN et NOWELL (1969) ont déjà noté que la défécation dans l'open-field, par exemple, peut être, chez cet animal, davantage liée au marquage du territoire qu'à l'émotivité. ARCHER (1973) d'ailleurs a bien mis en évidence les différences observées dans la littérature entre le rat et la souris.

Quoiqu'il en soit, si la défécation dans l'open-field n'est sans doute pas le seul critère de la réactivité émotionnelle chez le rat, il nous est apparu à la lecture des différents travaux déjà cités comme le plus constant, le plus reproductible et le plus facilement utilisable. C'est pourquoi notre choix s'est porté sur cet indice.

B - TECHNIQUE ET PROTOCOLE

I - DISPOSITIF EXPERIMENTAL

Le comportement du rat est observé dans une enceinte expérimentale rappelant l'open-field utilisé par BROADHURST. Le plancher a la forme d'un cercle de 80 cm de diamètre (*Figure 1*) et est entouré d'une cloison de 40 cm de haut. L'intérieur, peint en blanc, est fortement éclairé par 2 lampes Mazdapar de 150 W situées juste au-dessus à 1,50 m de haut. La surface du plancher est subdivisée en 19 secteurs équivalents, de façon à pouvoir apprécier l'importance de l'activité horizontale de l'animal. L'open-field est situé dans une pièce insonorisée où un ventilateur crée un fond sonore continu qui masque les bruits éventuels produits dans le local expérimental.

L'activité comportemental de l'animal, au cours de son passage dans l'open-field, est suivie de façon continue par l'expérimentateur. Elle est transcrite sous forme de "topages" envoyés sur un enregistreur à encre à l'aide d'un clavier. Cinq indices comportementaux sont ainsi enregistrés :

- les défécations évaluées par le nombre de bols fécaux émis,
- les mictions difficilement appréciables quantitativement sont uniquement comptées,
- l'activité horizontale exprimée en unités arbitraires ; chaque unité correspond au passage du rat du secteur où il se trouve au secteur voisin,

- les dressements de l'animal sur les deux pattes arrières,
- les mouvements de toilette : les phases de toilette étant de durée très inégale ; on totalise le temps passé à la toilette (en secondes) sans prendre en considération le nombre de phases.

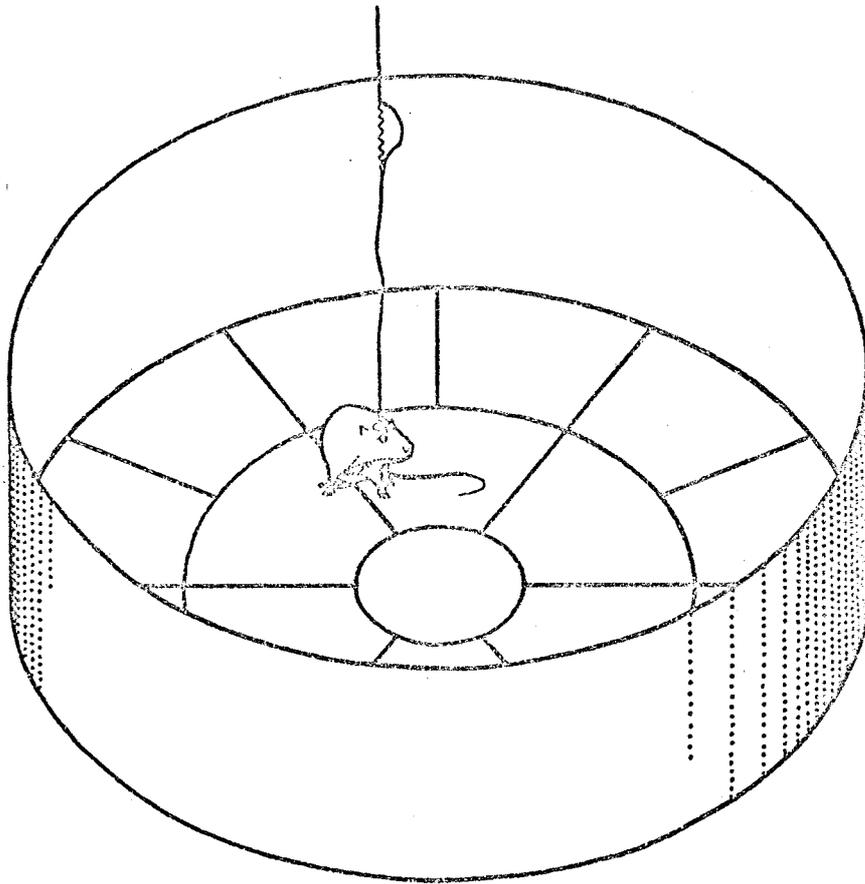


Figure 1

Rat dans l'open-field.

La fréquence cardiaque peut éventuellement être mesurée au cours du séjour de l'animal dans l'enceinte. Dans ce cas, un câble souple relie le connecteur, fixé sur le crâne du rat, à un cardiofréquence-mètre.

L'expérimentateur note par ailleurs la résistance à la prise en main et les cris émis lors de la capture de l'animal avant et après son passage dans l'open-field.

II - ANIMAUX UTILISES

L'étude est faite sur des rats albinos mâles adultes de différentes souches : la souche OFA d'origine SPRAGUE-DAWLEY (S.D.), une première souche WISTAR (W_A) provenant du centre d'élevage ANIMALABO et une deuxième souche WISTAR (W_I) récemment introduite au Centre d'Elevage IFFA CREDO. Cette souche sera désignée W_I au cours de ce travail.

Les rats sont maintenus au Laboratoire dans les mêmes conditions d'élevage (température de 20°C, humidité variable) et d'alimentation (ration A 03 de UAR). Ils sont groupés par 7 ou 8 dans des cages en polypropylène de 43 x 43 x 20 cm. L'éclairage est naturel et varie journellement.

III - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Chaque rat est prélevé dans sa cage d'élevage à l'âge de 2 mois environ. Le poids des animaux varie ainsi entre 200 et 250 g. Il est déposé au centre de l'enceinte expérimentale et observé pendant trois minutes puis replacé dans une autre cage du même type que la sienne. Un animal subit trois épreuves analogues pendant trois jours consécutifs, à des heures différentes comprises entre 8 h et 18 h pour limiter l'effet de variations nyctémérales éventuelles. Entre chaque passage le plancher de l'open-field est débarassé des excréments puis lavé à l'eau javellisée pour éliminer l'odeur laissée par l'animal.

Quatre séries expérimentales (séries I à IV) ont été réalisées avec des rats Wistar (W_A) et SPRAGUE-DAWLEY (SD). Deux autres séries (V et VI) ont été réalisées avec les trois souches différentes. Le nombre d'animaux de chaque souche utilisée dans chaque série est indiqué ci-dessous.

Séries	I	II	III	IV	V	VI	Tot.
W_A	28	30	24	31	20	20	153
SD	31	30	31	41	21	20	174
W_I					21	19	40

Tableau 1 : Nombre d'animaux de chaque souche examinés à l'open-field au cours de six séries expérimentales.

C - RESULTATS

Pour l'exposé des résultats on effectuera d'abord une étude comparative des valeurs des principaux paramètres mesurés dans l'open-field, on recherchera ensuite les inter-corrélations susceptibles d'exister entre ces valeurs.

I - COMPARAISON DES DIFFERENTES SOUCHES

1 - Souches Wistar (WA) et Sprague-Dawley

Les valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field au cours des trois passages successifs pour les séries I à IV sont présentées sur les figures 2 et 3.

Elles permettent de faire deux remarques. La première concerne la différence des résultats obtenus sur les deux souches. La défécation moyenne par passage et le temps passé en mouvements de toilette sont relativement plus élevés chez les rats Wistar (WA), alors que les déplacements sont moins nombreux, de même que les dressements. Pour ces derniers, il faut toutefois observer que la différence entre les dressements est moins nette et va même jusqu'à s'inverser dans la série II. On discutera plus loin de cette observation.

La seconde remarque porte sur les fluctuations des valeurs moyennes d'un passage à l'autre. Les deux paramètres qui quantifient l'activité

de l'animal, c'est-à-dire les déplacements horizontaux et les dressements, tendent à diminuer au cours des trois tests consécutifs. Il faut noter pourtant une exception à la fois pour les deux paramètres et les deux

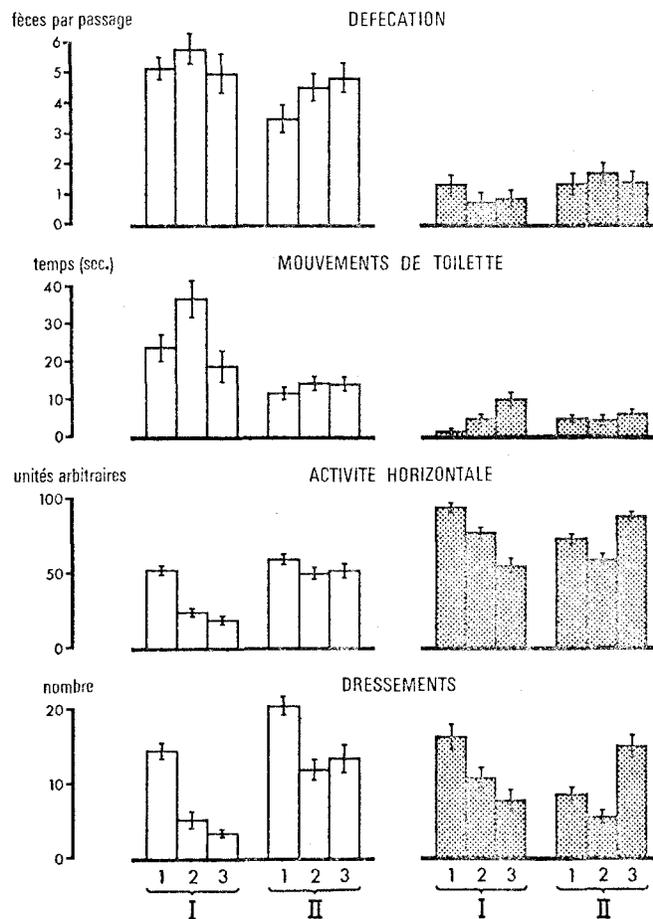


Figure 2

Valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field pour les deux souches de rats W_A (en blanc) et SD (en gris foncé), lors des trois passages successifs (1, 2, 3) pour chacune des deux premières séries (I et II).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.



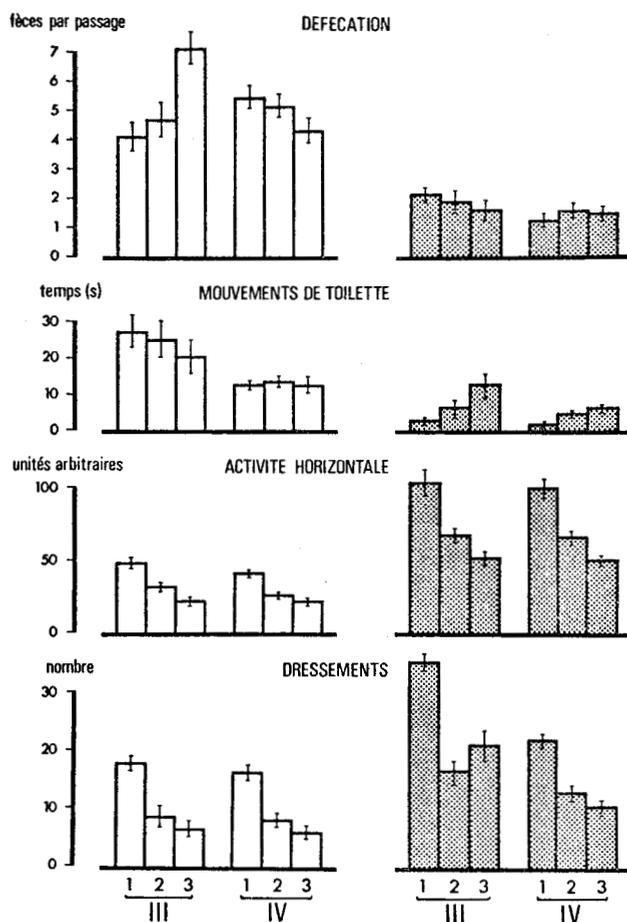


Figure 3

Valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field pour les deux souches de rats W_A (en blanc) et SD (en gris foncé), lors des trois passages successifs (1, 2, 3) pour chacune des séries III et IV.

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.



souches lors de la série II. La défécation moyenne apparaît relativement stable chez les rats SD, par contre il est difficile de tirer une conclusion pour l'autre souche dont les fluctuations s'effectuent différemment d'une série à l'autre. Quant au temps passé en mouvement de toilette, il tend à s'allonger chez les rats Sprague-Dawley avec la répétition du test tout en restant relativement faible par rapport aux animaux de l'autre souche qui ne présentent pas de variations caractéristiques.

Les valeurs moyennes calculées par rat et par série vont nous permettre de développer davantage le premier point concernant les différences entre les souches.

	I	II	III	IV	Moyenne générale
WA	5.33 + 1.85 —	4.25 + 1.81 —	5.42 + 1.74 —	4.99 + 1.92 —	4.98 + 1.87 —
SD	0.96 + 1.35 —	1.48 + 1.58 —	1.85 + 1.11 —	1.28 + 1.03 —	1.38 + 1.29 —
t	10.44	6.33	9.23	10.55	17.74
P	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
ddl	57	58	53	70	244

Tableau 2 : Défécation moyenne (+ l'écart-type) exprimée en nombre de bols fécaux déposés par rat et par passage pour chacune des quatre séries et pour l'ensemble des séries.

Le tableau 2 souligne la différence qui existe entre les défécations moyennes des deux souches testées. Pour chacune des séries, les rats Wistar présentent une défécation plus élevée que celle des rats Sprague-Dawley. Le calcul du t de STUDENT nous indique une différence hautement significative ($P < .001$) qui se retrouve dans chacune des séries.

Une deuxième différence comportementale se révèle à la lecture du tableau 3

	I	II	III	IV	Moyenne générale
W_A	27.39 + 16.37 —	13.43 + 7.76 —	11.83 + 7.80 —	13.03 + 6.65 —	16.44 + 12.03 —
SD	5.43 + 3.92 —	4.79 + 4.22 —	3.49 + 4.10 —	3.95 + 2.61 —	4.39 + 3.72 —
t	7.25	5.36	5.12	7.96	10.95
ddl	57	58	53	70	244
P	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001

Tableau 3 : Temps moyen (exprimé en secondes) passé en mouvements de toilette (+ l'écart-type) par rat et par passage pour chacune des quatre séries et pour l'ensemble des séries.

Les rats Wistar passent selon les séries entre trois et cinq fois plus de temps que les rats Sprague-Dawley en mouvements de toilette. Comme précédemment, la différence est hautement significative pour chacune des séries. Il faut noter d'autre part que les valeurs correspondant aux rats Sprague-Dawley sont particulièrement faibles puisqu'elles correspondent au maximum à 3 p.100 du temps total.

Les toilettages exprimés en nombre indiquent la même différence entre les souches. Les rats Wistar présentent en moyenne trois fois plus de toilettages que les rats Sprague-Dawley dont le nombre moyen par passage est voisin de 1.

L'activité des animaux dans l'open-field a été évaluée par le nombre de dressements et par les déplacements sur le plancher. Ces derniers sont notés sur le tableau 4.

	I	II	III	IV	Moyenne générale
WA	31.40 + 9.95	52.93 + 19.33	33.97 + 10.07	28.83 + 8.20	36.97 + 15.99
SD	73.87 + 16.10	72.72 + 16.09	74.25 + 21.35	72.10 + 19.38	73.15 + 18.27
t	12.03	3.52	8.52	11.65	16.38
ddl	57.00	58.00	53.00	70.00	244.00
P	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001

Tableau 4 : *Activité horizontale : valeurs moyennes exprimées en unités arbitraires (+ l'écart-type) par rat et par passage, pour chacune des quatre séries et pour l'ensemble des séries.*

La même différence s'est reproduite au cours des quatre séries expérimentales. Les rats Sprague-Dawley se déplacent en moyenne deux fois plus que les rats Wistar. La différence est hautement significative ($P < .001$). Par contre, l'examen des dressements dont les valeurs moyennes sont rapportées au tableau 5, ne permet pas de conclure aussi nettement. En effet, on constate que s'il existe une différence entre les souches pour chaque série, le calcul du t n'indique pas toujours

un degré de signification aussi élevé que pour les déplacements horizontaux mais surtout la différence peut s'inverser comme dans la série II.

	I	II	III	IV	Moyenne Générale
W_A	7.48 + 3.39 —	15.71 + 7.05 —	11.36 + 5.30 —	11.03 + 7.73 —	11.20 + 6.23 —
SD	11.20 + 6.98 —	9.42 + 4.98 —	24.10 + 6.78 —	14.95 + 6.54 —	14.94 + 8.36 —
t	2.56	3.99	6.33	2.33	3.92
ddl	57	58	53	70	244
P	<.02	<.001	<.001	<.02	<.001

Tableau 5 : Dressements : nombres moyens (+ l'écart-type) par rat et par passage, pour chacune des quatre séries et pour l'ensemble des séries.

Sans être aussi catégorique que pour les autres paramètres, on peut noter cependant que les animaux Sprague-Dawley tendent à se dresser plus souvent dans l'open-field que les autres rats puisque cette tendance s'est révélée dans trois séries sur quatre et s'est répercutée sur la moyenne générale.

2 - Souches Wistar W_A et W_I et Sprague-Dawley

On a isolé les séries expérimentales V et VI des précédentes bien qu'elles aient été réalisées selon un protocole identique en raison du

fait qu'une deuxième souche de rats Wistar de même provenance que les rats Sprague-Dawley a été ajoutée.

Les valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field au cours des trois passages successifs sont présentés pour les séries V et VI respectivement sur les figures 4 et 5.

On retrouve ici les différences observées antérieurement entre les rats Wistar (W_A) et SD : défécation plus abondante, temps de toilettage plus long, dressements et déplacements horizontaux moins nombreux chez les rats W_A . Si l'on examine le comportement des rats W_I , on remarque que leur défécation se rapproche beaucoup plus des rats SD que des rats W_A . Ces observations sont vérifiées par une comparaison statistique des valeurs moyennes reportées sur les tableaux 6 et 7. En effet, il n'existe pas de différences significatives entre les indices de défécation des rats W_I et SD alors qu'elle est hautement significative entre les valeurs moyennes des rats W_I et W_A d'une part, W_A et SD d'autre part.

Par ailleurs, on constate qu'entre les deux souches Wistar, la seule différence significative observée dans la série V concerne le nombre de bols fécaux déposés dans l'open-field alors qu'entre les souches Wistar et la souche Sprague-Dawley les trois autres paramètres sont significativement différents.

Dans la série expérimentale n°VI on observe de plus, pour les rats Wistar W_I , une activité horizontale plus faible que celle des rats Wistar W_A ($P < .05$).

Il faut souligner d'autre part que, pour ces deux séries, les rats SD ont tendance à présenter des valeurs de défécation supérieures à celles des quatre séries précédentes, corrélativement l'activité horizontale apparaît un peu plus faible.

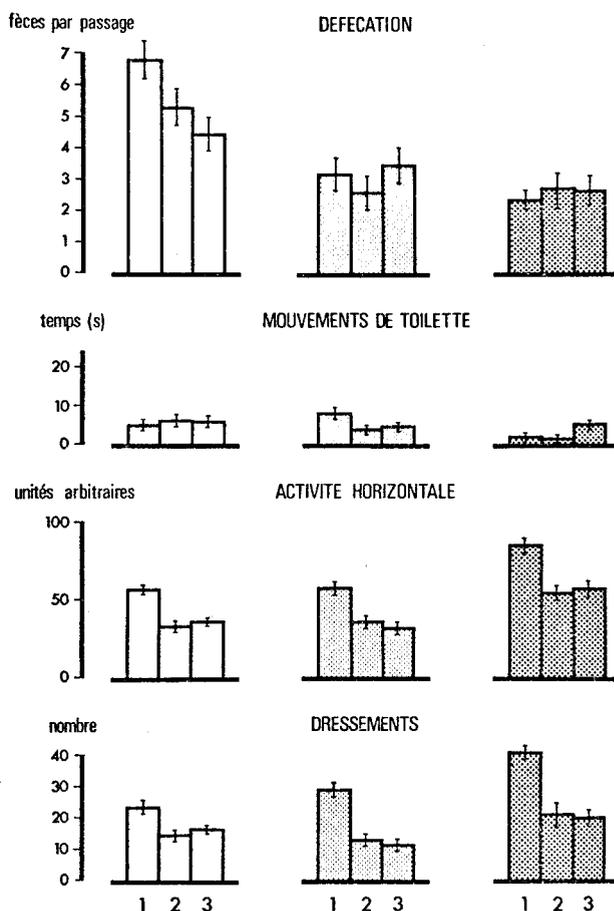


Figure 4

Valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field pour les trois souches de rats W_A (en blanc), W_I (en gris clair) et SD (en gris foncé), lors des trois passages successifs (1, 2, 3) au cours de la cinquième série expérimentale (V).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

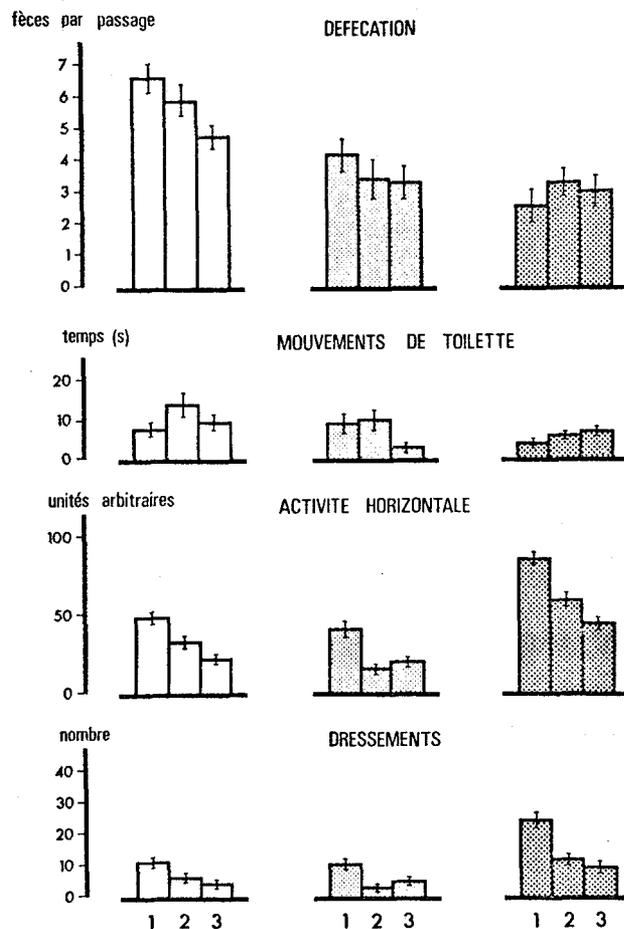


Figure 5

Valeurs moyennes des principaux paramètres mesurés dans l'open-field pour les trois souches de rats W_A (en blanc), W_I (en gris clair) et SD (en gris foncé), lors des trois passages successifs (1, 2, 3) au cours de la sixième série expérimentale (VI).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

		Déjection	Toilette (s)	Activité horizontale	Dressements
SD		2.59 ± 1.65	2.63 ± 2.12	63.73 ± 14.67	26.95 ± 7.29
WI		3.10 ± 1.53	5.31 ± 4.05	31.19 ± 16	17.38 ± 6.93
WA		5.50 ± 1.39	5.75 ± 4.70	35.55 ± 9.4	17.72 ± 4.84
WA/WI ddl = 39	t	5.25	0.31	0.11	0.18
	P	< .001	NS	NS	NS
WA/SD ddl = 39	t	6.10	2.76	6.02	4.75
	P	< .001	< .01	< .001	< .001
WI/SD ddl = 40	t	1.04	2.68	5.39	4.36
	P	NS	< .02	< .001	< .001

Tableau 6 : Valeurs moyennes des différents indices mesurés à l'open-field par passage et par animal de chaque souche pour la série V. Ces valeurs sont ensuite comparées deux à deux par le t de STUDENT.

		Déjection	Toilette (s)	Activité horizontale	Dressements
SD		2.88 ± 1.35	5.32 ± 4.03	62.08 ± 11.03	15.20 ± 4.68
WI		3.67 ± 1.40	7.18 ± 5.99	24.56 ± 9.82	5.74 ± 2.29
WA		5.75 ± 1.30	10.40 ± 6.56	33.22 ± 13.14	7.03 ± 4.29
WA/WI ddl = 36	t	4.75	1.57	2.28	1.14
	P	< .001	NS	< .05	NS
WA/SD ddl = 38	t	6.85	2.95	7.52	5.75
	P	< .001	< .01	< .001	< .001
WI/SD ddl = 36	t	1.75	1.13	11.02	7.77
	P	NS	NS	< .001	< .001

Tableau 7 : Valeurs moyennes des différents indices mesurés à l'open-field par passage et par rat de chaque souche pour la série VI. Ces valeurs sont ensuite comparées deux à deux par le t de STUDENT.



II - ETUDE DES INTERCORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS PARAMETRES

L'étude des intercorrélations susceptibles d'exister entre les réponses observées dans l'open-field nous apportent des données supplémentaires quant à leur signification comportementale.

Les coefficients de corrélation ont ainsi été calculés à partir des résultats obtenus sur tous les rats d'une même souche et pour l'ensemble des séries expérimentales. Les résultats de ces calculs figurent sur le tableau 8.

WA	Toilettage	Activité	Dressements
Défécation	+ 0.10	- 0.17*	- 0.08
Toilettage		- 0.15	- 0.18*
Activité			+ 0.66***

SD	Toilettage	Activité	Dressements
Défécation	+ 0.01	- 0.18*	+ 0.09
Toilettage		- 0.22**	- 0.30***
Activité			+ 0.41***

WI	Toilettage	Activité	Dressements
Défécation	- 0.02	- 0.17	- 0.01
Toilettage		+ 0.12	- 0.05
Activité			+ 0.45***

Tableau 8 : Coefficients de corrélation pour les quatre principaux indices mesurés à l'open-field, considérés deux à deux pour les souches WA (N = 153), SD (N = 174) et WI (N = 40).

* P < .05 ; ** P < .02 ; *** P < .01

Chez les rats des trois souches, la valeur du r de BRAVAIS-PEARSON fait apparaître une corrélation directe entre les déplacements dans le plan horizontal (activité) et les dressements. C'est la seule corrélation significative qui soit commune aux trois souches.

Chez les rats Wistar (W_A) comme chez les rats SD on observe une corrélation inverse faiblement significative entre l'activité horizontale et la défécation ; corrélation qui n'apparaît pas dans l'autre souche Wistar.

D'autre part, chez les rats SD, le temps passé en mouvements de toilette est inversement lié et de façon significative aux deux paramètres de l'activité : les dressements et les déplacements horizontaux. Chez les rats Wistar (W_A), la corrélation n'apparaît plus qu'entre les dressements et le toilettage.

L'étude comparative des paramètres mesurés et des corrélations qui les lient ayant souligné des différences entre les souches, il reste à préciser leur signification comportementale. Pour cela, il faut d'abord rappeler la signification comportementale des paramètres eux-mêmes et leurs relations éventuelles. C'est pourquoi on insistera sur la relation émotivité-activité dont l'existence est tour à tour démontrée et contestée comme l'a bien remarqué ARCHER (1973).

D - DISCUSSION

I - SIGNIFICATIONS COMPORTEMENTALES DES PARAMETRES MESURES

On a énoncé dans la première partie de ce chapitre les différents arguments qui nous permettent de considérer les réactions d'excrétion et plus particulièrement la défécation, comme étant marquées d'une composante émotive. La reproductibilité de cet indice et les corrélations qu'il présente avec d'autres tests présumés d'émotivité nous ont encouragés à considérer la défécation dans l'open-field comme l'indice de la réactivité émotionnelle des rats. Rappelons cependant que les travaux effectués sur la souris apportent une certaine contradiction. En effet, BRAIN et NOWELL (1969) montrent que la défécation dans l'open-field est davantage en relation avec le marquage du territoire et citent BRUELL (1963) et COLLINS (1966) pour appuyer leur argumentation. Il faut préciser que BRAIN et NOWELL étudient parallèlement l'agressivité et le comportement dans l'open-field : les souris mâles adultes agressives présentent à la fois une grande activité ambulatoire et une défécation élevée. Leur raisonnement est basé sur l'hypothèse de BROADHURST (1958) selon laquelle l'activité serait inversement liée à l'émotivité et deviendrait un indice secondaire de l'émotivité. D'où il résulte que les souris agressives plus actives devraient être les moins émotives et donc déféquer le moins. Mais comme elles défèquent davantage, la défécation doit être attribuée à une autre cause, et avant tout au marquage du territoire. Ce raisonnement ne paraît pas totalement convaincant car l'hypothèse initiale de BROADHURST ne se vérifie pas toujours chez le rat. Ce point sera abordé dans la suite de la discussion. D'autre part, BRAIN et NOWELL utilisent l'activité, considérée comme un indice secondaire de l'émotivité par BROADHURST (1958) pour infirmer la validité de la défécation considérée

comme un critère principal d'émotivité. Il nous semble beaucoup plus conforme aux données de BROADHURST de considérer les souris agressives comme les plus émotives parce que déféquant le plus. C'est alors la mesure de l'activité qui devient un mauvais test d'évaluation de l'émotivité.

Le temps passé en mouvements de toilette ne peut être considéré, selon IVINSKIS (1966, 1968, 1970) comme une mesure comportementale satisfaisante par le fait que cet indice est peu reproductible. Cependant COSNIER (1966) et surtout POIREL (1970) considèrent les mouvements de toilette comme des manifestations émotionnelles. POIREL en particulier ne retient que les mouvements de toilette comme activités substitutives qui se manifestent lorsque l'animal se trouve placé dans une situation anxiogène. Il a pu "extraire de l'analyse des fluctuations temporelles de la réactivité émotionnelle globale un rythme nyctéméral de la réactivité émotionnelle primaire" (mesurée par la défécation et la miction dans l'open-field) et "un rythme nyctéméral de la réactivité émotionnelle élaborée". Cette réactivité émotionnelle élaborée est appréciée par les mouvements de toilette. Il y aurait donc un décalage temporel au cours du nyctémère des réactivités émotionnelles primaire et élaborée. Ce fait expliquerait le manque de corrélation significative entre le toilettage et la défécation dans l'open-field encore qu'une telle corrélation ait pu être observée chez les rats Wistar émotifs (WA) dans une étude antérieure (BERNET, 1973) portant sur 60 rats. Cette corrélation, persistant à un degré moindre pour l'ensemble des seuls rats WA, pourrait renforcer l'hypothèse considérant la toilette comme une manifestation émotionnelle secondaire.

Les deux autres paramètres mesurés dans l'open-field quantifient d'une part l'activité horizontale ou la locomotion et d'autre part les dressements. Ces deux indices présentent dans toutes les souches une corrélation positive significative. On serait donc tenté comme beaucoup d'auteurs de considérer ces paramètres comme des mesures de l'activité

exploratoire. En fait, SOUBRIE (1971) a bien montré que dans un premier temps la locomotion peut être motivée par un "désir de fuite" en relation avec la réactivité émotionnelle de l'animal puis progressivement la locomotion correspondra davantage à une activité exploratoire motivée par la "curiosité". Ce type d'exploration à l'inverse de la locomotion initiale sera inhibée par la peur. Ces explications pourraient, en partie, rendre compte des nombreuses divergences qui apparaissent dans la littérature concernant la relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité dans l'open-field.

II - RELATION ENTRE DEFECATION ET ACTIVITE LOCOMOTRICE

Dès 1936, HALL souligne que les différences individuelles d'émotivité présentent une corrélation inverse avec les différences individuelles d'activité locomotrice. BIEL et O'KELLEY (1940) aboutissent aux mêmes conclusions. Plus tard, BROADHURST (1957), notant que des rats mâles d'origine Wistar défèquent plus et se déplacent moins dans l'open-field que les femelles, utilise cette observation pour rappeler que les animaux émotifs défèquent plus et se déplacent moins que les non-émotifs. Cependant, l'auteur souligne ensuite que l'activité est un indice d'émotivité de moindre valeur que la défécation car leurs variations ne s'effectuent pas toujours en sens inverse. Par la suite, BROADHURST et WATSON (1964), BROADHURST et BIGNAMI (1965) puis WILCOCK et BROADHURST (1967) ont trouvé sur différentes souches de rats (mâles et femelles) des corrélations négatives significatives entre la défécation et les déplacements dans l'open-field. D'autres auteurs ont mis en évidence une telle corrélation ; un tableau récapitulatif de ces résultats a été publié par ARCHER (1973). La même année RUSSELL (1973) sur des rats à tête noire montre que chez les femelles seules la défécation dans l'open-field est inversement reliée aux déplacements ; les mâles plus émotifs auraient atteint la limite physiologique de la défécation qui

reflèterait alors les différences de poids corporels plutôt que les différences d'émotivité.

Mais l'unanimité est loin d'être faite sur cette relation. ANDERSON (1938) déjà, à partir de ses résultats, nie toute relation significative entre l'activité et le nombre de bols fécaux déposés dans l'open-field. Après lui, PARE (1964) sur des rats Sprague-Dawley parvient à la même conclusion.

L'examen de nos résultats ne fait qu'augmenter la confusion qui ressort des données bibliographiques. Les rats W_A ont toujours présenté une corrélation négative entre la défécation et l'activité horizontale. Par contre, chez les Sprague-Dawley qui défèquent peu, des travaux antérieurs déjà cités (BERNET, 1973), réalisés avec 60 animaux, nous amenèrent à supposer l'absence d'une telle corrélation dans cette souche. Ce résultat s'inscrivait alors dans l'hypothèse d'ARCHER (1973) selon laquelle cette corrélation est fortement affectée par des différences de souche. Elle se produirait le plus souvent dans les souches Wistar et celles qui en sont issues. Or, dans les valeurs rapportées au tableau 8 pour 174 rats SD, la relation devient significative. Ce qui laisse présumer que cette relation n'apparaît que pour de grands échantillons. C'est pourquoi, il n'est pas possible de conclure pour les 40 rats W_I dont le coefficient de corrélation est du même ordre.

Les travaux de WHIMBEY et DENENBERG (1967) ont apporté des éléments d'interprétation particulièrement utiles. Ils ont en effet démontré que l'activité peut avoir une signification différente selon les jours du test de l'open-field. Au premier passage, l'activité corrèle positivement avec la défécation puis la corrélation s'inverse aux jours suivants. Comme le note DENENBERG (1969), l'activité mesure à la fois la réactivité émotionnelle et le comportement exploratoire. SOUBRIE (1971) a repris cette notion en démontrant qu'au cours même d'un passage de cinq minutes,

La locomotion revêt des significations comportementales différentes en fonction du temps. Une hypothèse plausible serait que seuls les rats émotionnellement réactifs qui n'auraient pas atteint leur limite maximum de défécation (cf hypothèse de RUSSELL, 1973) présenteraient une telle corrélation. La peur plus ou moins grande dans l'open-field inhiberait proportionnellement leur activité après une phase brève d'hyperactivité liée au désir de fuite. Les rats des souches peu émotives, déféquant peu, seraient insuffisamment perturbés par la situation expérimentale pour que cette perturbation puisse se répercuter significativement sur les autres comportements.

III - DIFFERENCES COMPORTEMENTALES ENTRE LES SOUCHES

1 - Souches Wistar (W_A) et Sprague-Dawley

Le premier point acquis est la différence de réaction des rats des deux souches dans l'open-field. Les rats Wistar (W_A) déféquant environ quatre fois plus et présentant davantage d'activité substitutive, en particulier des mouvements de toilette, peuvent être considérés comme émotionnellement plus réactifs. Associée à cette réactivité plus grande, comme l'indique la corrélation négative, ces mêmes animaux présentent une activité moindre. On peut donc comparer leur comportement à celui des rats Maudsley Reactive sélectionnés par BROADHURST sur le seul critère de la défécation dans l'open-field. Parallèlement, les rats Sprague-Dawley peu réactifs dans l'open-field sont comparables aux Maudsley Non Reactive qui défèquent moins mais se déplacent plus que les Maudsley Reactive.

On peut s'interroger sur l'origine des différences de réactivité émotionnelle des animaux. Le premier élément qui s'impose est le patrimoine héréditaire de la lignée. Depuis HALL (1934) mais surtout BROADHURST (1957) on sait que la réactivité émotionnelle suit les lois

de la génétique et qu'elle fait donc partie du génotype. Le fait d'avoir choisi deux souches différentes ajoute une inconnue au problème. En fait, ce choix n'a pas été volontaire et il a fallu une enquête de notre part auprès des services vétérinaires des centres d'élevage qui nous fournissaient les animaux pour obtenir des renseignements exacts sur l'origine de ces rats albinos. Les deux souches sont très voisines et il est difficile de les distinguer l'une de l'autre. A l'âge adulte, les croissances sont parallèles et les prises de poids hebdomadaires identiques pour les deux souches (COLLACHE, 1974). Il faut noter pourtant qu'avant l'âge adulte la croissance des rats Sprague-Dawley est légèrement plus rapide que celle des rats Wistar, il en résulte qu'à poids égal ces derniers sont un peu plus âgés au moment de l'expérimentation. Les rats Sprague-Dawley pèsent 240 g à l'âge de 2 mois précis tandis que les Wistar n'atteignent ce poids que trois semaines plus tard. L'étude des paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque ou l'excrétion urinaire des catécholamines urinaires nous a contraint à utiliser des animaux de même poids. On pouvait dès lors se demander si cette légère différence d'âge n'était pas la cause des différences comportementales dans l'open-field observées entre les souches. En fait, les travaux de BROADHURST (1958) ont montré que la défécation était stable entre 50 et 100J et tendait à décroître entre 100 et 240 J. Les déplacements par contre augmentaient entre 50 et 100 J et restaient stables entre 100 et 240 J. CANDLAND et NAGY (1969) lors d'une étude comparative entre différentes espèces ont noté chez le rat un accroissement rapide de l'activité jusqu'à un âge situé entre 40 et 50 jours. Elle atteint alors un niveau asymptotique qui se maintient jusqu'à 7 mois. De la même façon, la défécation dans l'open-field augmente avec la maturation de l'animal jusqu'à 54 jours. Après cet âge, elle se stabilise comme l'activité. Par conséquent, qu'il s'agisse de BROADHURST ou de CANDLAND et NAGY, on constate qu'après 2 mois, la défécation dans l'O.F. n'évolue guère en fonction de l'âge. La seule évolution qu'il nous a été possible d'observer sur des petits groupes d'animaux (20 rats à la fois) nous a permis de constater une faible baisse

de la défécation moyenne dans l'open-field entre 70 J ($= 5.35 \pm 1.12$) et 90 J ($= 4.30 \pm 1.41$). Si l'écart est plus important, la baisse est plus prononcée. Par conséquent, si la différence d'âge intervenait sur cette différence comportementale, elle ne le ferait qu'en l'amenuisant puisque les rats Wistar qui défèquent le plus sont légèrement plus âgés.

En ce qui concerne l'activité, nos observations effectuées sur les mêmes animaux, à trois mois d'intervalle, permettent de conclure comme CANDLAND et NAGY (1969) à une certaine stabilité. Par contre, des observations plus rapprochées, effectuées à trois semaines d'intervalles révèlent une diminution de l'activité. Ces résultats, apparemment contradictoires, s'expliquent par le fait que les rats, après trois semaines n'ont probablement pas encore oublié leurs trois premiers passages dans l'open-field. Leur activité exploratoire en sera donc réduite. Si l'écart est plus long, les animaux ne reconnaissent plus l'open-field et leur activité exploratoire est aussi importante qu'aux trois premiers passages. Il apparaît donc peu probable que la différence d'âge permette d'expliquer les différences d'activité entre les deux souches.

Il se peut que les facteurs génétiques ne soient pas les seuls qui interviennent dans la genèse de cette réactivité émotionnelle car "cet équipement génétique correspond à un potentiel d'aptitudes dont l'extériorisation dépend des conditions d'environnement et particulièrement d'élevage : celles-ci pourront renforcer des tendances, les perturber ou les faire disparaître" ainsi que l'écrit COSNIER (1966). On a donc vérifié ces conditions d'élevage auprès des centres correspondants. Pour les deux souches, les rats sont groupés par dix ou douze par cage, dans une ambiance thermique de 20°C environ. D'autre part, ils sont pris à la main une à deux fois par semaine pour le nettoyage des cages. Il semble donc a priori peu probable que cette différence d'émotivité soit imputable au milieu bien que les données qui suivent tendent à infirmer cette hypothèse.

2 - Souches Wistar W_A et W_I et Sprague-Dawley

L'élevage récent des rats Wistar par le Centre des Oncins, fournisseur des rats Sprague-Dawley, nous a permis de comparer d'une part deux souches de rats Wistar de provenance distincte et d'autre part des rats Wistar et Sprague-Dawley, ayant vécu dans le même centre. Les résultats exposés plus hauts nous permettent de conclure à une différence de réactivité émotionnelle entre les rats Wistar d'origine différente. On constate que les rats Wistar de même provenance que les rats Sprague-Dawley défèquent peu comme ces derniers dans l'open-field. On peut donc les considérer comme émotionnellement peu réactifs bien que leur activité soit aussi réduite et parfois même plus réduite (série VI) que celle des autres rats Wistar (W_A). C'est pourquoi on peut, à la vue de ces résultats douter de l'hypothèse émise précédemment sur le peu d'influence des deux milieux d'élevage. Mais il ne sera possible de conclure sur ce point que lorsqu'un élevage aura été réalisé dans les mêmes conditions pour les trois lignées d'animaux.

E - CONCLUSION

Après avoir démontré la validité du test de l'open-field comme méthode d'évaluation de la réactivité émotionnelle du rat, on a pu mettre en évidence des niveaux différents de cette réactivité sur trois lignées de rats albinos. La suite de notre travail nous conduit à étudier les relations éventuelles qui peuvent exister entre cette réactivité émotionnelle et d'autres indices d'activité du système nerveux autonome. L'exploration de la fonction adrénosympathique, en particulier, devrait révéler des différences en relation avec le comportement émotif de l'animal comme nous incitent à le supposer les premiers travaux de CANNON (1929) mais surtout les travaux récents de l'Ecole Suédoise.

CHAPITRE II

ETUDE DE L'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF

A - <u>TECHNIQUES</u>	60
I - EXTRACTION DES CATECHOLAMINES	63
1 - A partir des urines	63
a - rappel des techniques	63
b - description de la technique utilisée	64
2 - A partir des tissus	67
a - rappel des techniques	67
b - description de la technique utilisée	68
. coeur	
. surrénales	
II - DOSAGE FLUORIMETRIQUE DES CATECHOLAMINES	70
1 - Rappel des techniques	70
a - fluorimétrie après condensation avec l'éthylène diamine	71
b - fluorimétrie après transformation en dérivés trihydroxyindoliques	72
2 - Description de la technique utilisée	74
a - réactifs	74
b - matériel	75
c - technique	75
d - expression des résultats	78
3 - Etude des conditions optimales de mesure	78
a - étude des spectres et choix des longueurs d'onde	78
b - décours de la fluorescence	82
c - proportionnalité de la fluorescence à la concentration de la substance fluorescente	83
4 - Rendement de la méthode	84
a - rendement du dosage de solutions mixtes	86
b - rendement de l'adsorption et dosage de solutions mixtes	88
c - influence des quantités respectives de chacune des deux amines	88

III - MESURE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE	88
1 - Electrodes implantées à demeure	89
2 - Electrodes-épingles	89
B - <u>PROTOCOLE</u>	91
I - ETUDE DES CATECHOLAMINES URINAIRES	91
1 - Excrétion de base	91
2 - Influence d'une agression	94
a - contention	94
b - chocs électriques	96
II - MESURE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE	97
1 - Etude des niveaux de repos	97
2 - Modification des niveaux de repos	98
a - modification due à la prise en main	98
b - modification d'origine pharmacologique	99
C - <u>RESULTATS</u>	100
I - EXCRETION D'ADRENALINE ET DE NORADRENALINE URINAIRES	100
1 - Excrétion de base	100
a - excrétion d'adrénaline	100
b - excrétion de noradrénaline	106
c - influence du poids	111
d - influence de la diurèse	113
2 - Influence d'une agression	116
a - contention	116
b - chocs électriques	121
II - TENEUR DU COEUR ET DES SURRENALES EN ADRENALINE ET NORADRENALINE	125
1 - Surrénales	125
a - comparaison des souches WA et SD	125
b - comparaison des souches WA, WI et SD	127

2 - Coeur	132
a - comparaison des souches W_A et SD	132
b - comparaison des souches W_A , W_I et SD	134
III - FREQUENCE CARDIAQUE	137
1 - Valeurs de repos	138
2 - Modification des niveaux de repos	139
a - influence de la prise en main	139
b - étude de l'importance des contrôles parasymphatique et sympathique	139
<u>D - DISCUSSION</u>	144
I - EXCRETION URINAIRE DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE	144
1 - Comparaison avec les données bibliographiques	144
2 - Influence de la diurèse	146
3 - Niveaux de base	148
4 - Réactions aux agressions	152
a - contention	152
b - chocs électriques	156
c - comparaison entre les effets des contentions et des chocs électriques	157
II - TENEUR DU COEUR ET DES SURRENALES EN ADRENALINE ET NORADRENALINE	159
1 - Les surrénales	159
a - comparaison des poids	159
b - teneur en catécholamines	159
2 - Le coeur	163
a - comparaison des poids	163
b - teneur en noradrénaline	164
III - FREQUENCE CARDIAQUE	164
1 - Comparaison des souches	165
a - étude des niveaux de repos	165
b - influence de la prise en main	168

- 2 - Etude de l'importance des contrôles sympathique
et parasympathique 169
- 3 - Recherche d'une éventuelle répercussion sur le
métabolisme énergétique des différences neuro-
végétatives 173

E - CONCLUSION 179

L'étude de l'équilibre neuro-végétatif a été réalisée en abordant en premier lieu l'activité adrénosympathique particulièrement concernée dans les réactions émotionnelles.

L'exploration des activités du système sympathique et de la médullo-surrénale s'est effectuée par le dosage des catécholamines urinaires, cardiaques et surrénaliennes chez des lots de rats de réactivité émotionnelle différente, observés dans les conditions de repos et après une agression.

La mesure, chez les mêmes rats, de la fréquence cardiaque considérée comme un indice de l'équilibre neuro-végétatif en relation directe avec l'activité adrénosympathique doit permettre d'une part d'en vérifier les éventuelles différences et d'autre part d'apprécier l'importance de la contrainte cholinergique.

Les données recueillies pouvant être interprétées comme un argument en faveur de l'existence d'un niveau métabolique de repos plus bas chez les rats émotionnellement plus réactifs, des mesures de métabolisme basal permettront d'apporter des éléments de discussion.

A - TECHNIQUES

Afin d'explorer l'activité adrénosympathique, on a été conduit à choisir un indice dont le recueil ne perturbe pas l'animal. L'exploration au niveau plasmatique étant exclue, la méthode la plus commode devient l'analyse urinaire. Il restait à choisir le ou les composés à doser. On sait maintenant que les catécholamines produites par le système adrénosympathique sont rapidement inactivées dans l'organisme, soit par re-captage et stockage tissulaires, soit par dégradation enzymatique ou par conjugaison. Les revues sur ce problème sont nombreuses. Citons en particulier celles de KOPIN (1964), BOISSIER et GIUDICELLI (1965), SANDLER (1969), SHARMAN (1973), LANGER (1974) et PEYRIN & DALMAZ (1975) qui nous ont permis de résumer les différentes phases du catabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la figure 6. Deux systèmes ont un rôle prédominant, celui de la catéchol-O-méthyl-transferase (COMT) et de la monoamine-oxydase (MAO). Il faut ajouter qu'après la désamination oxydative de la NA et de l'A ou de leurs dérivés O-méthylés, deux autres enzymes interviennent : une aldéhyde réductase et une aldéhyde deshydrogénase ; l'action de celle-ci prédominant largement. On retrouve donc dans l'urine :

- *l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique ou vanil-mandélique (VMA)* qui représenterait, chez l'homme, entre 70 et 80 p.100 des métabolites urinaires de l'A et de la NA, et même plus de 90 p.100 selon SHARMAN (1973) ;
- *la métadrénaline et la normétadrénaline libres et conjuguées* (10 à 15 p.100 au total) ;

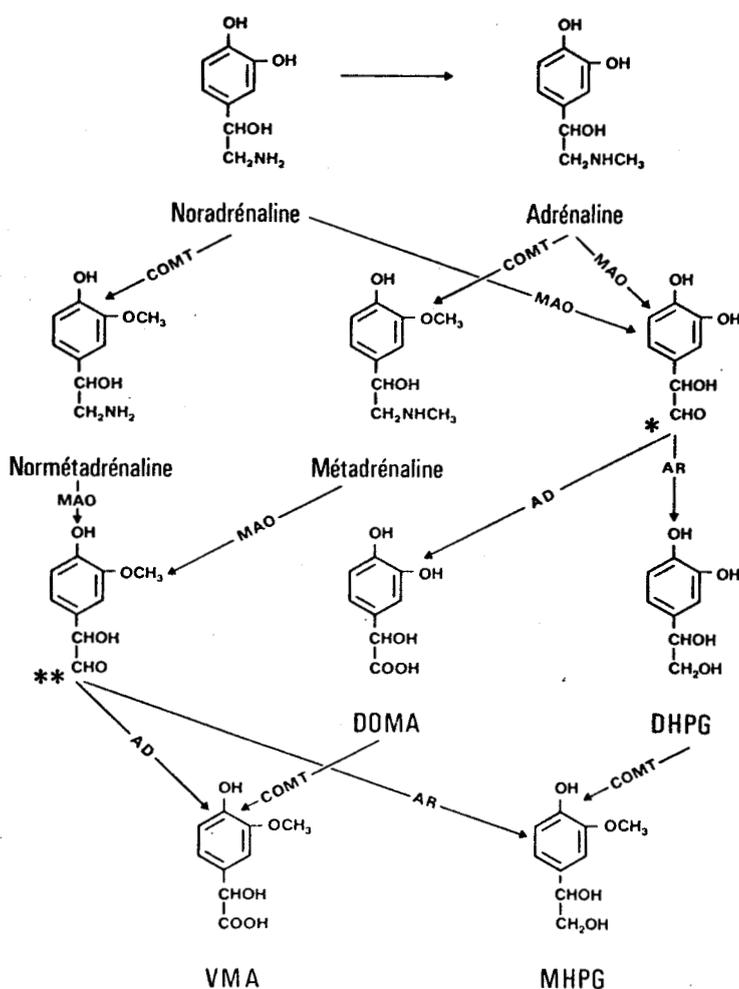


Figure 6

Catabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline.

AD : Aldéhyde deshydrogénase ; AR : Aldéhyde réductase ;
 COMT : Catéchol O-méthyltransférase ; MAO : Monoaminoxidase ;
 DOMA : Acide 3,4-dihydroxymandélique ; DHPG : Dihydroxyphénylglécol ;
 VMA : Acide 3-méthoxy 4-hydroxymandélique ; MHPG : 3-méthoxy
 4-hydroxyphénylglécol.

Les deux aldéhydes, DOMA-aldéhyde* et méthoxyaldéhyde** n'ont jamais été décelés en quantité appréciable (PEYRIN et DALMAZ, 1975).

- de faibles quantités de MHPG (3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol) chez l'homme, alors que chez le rat, il représenterait 70 p.100 de la NA métabolisée (KOPIN & WEISE, 1968) ;
- de faibles quantités de DHPG (3,4-dihydroxyphénylglycol) et de DOMA (Acide 3,4-dihydroxymandélique) ;
- seulement 5 p.100 environ de l'adrénaline et de la noradrénaline émises.

Le dosage de VMA, présent en grande quantité dans l'urine, peut sembler le plus souhaitable. En fait il ne permet pas de distinguer la part respective du système orthosympathique et de la médullo-surrénale. Seul le dosage simultané de l'adrénaline et de la noradrénaline ou celui de leurs dérivés O-méthylés correspondants permet une telle distinction. Or, on sait depuis les travaux de Von EULER (1964) ou de WURTMAN (1965) que l'excrétion urinaire des catécholamines reflète de façon assez fidèle l'activité sympathico-surrénalienne de l'organisme. Plus récemment, BECKER et KREUZER (1970) ont bien noté que ces petites quantités de catécholamines libres excrétées dans l'urine se montrent étroitement reliées à celles qui sont déversées dans le sang ; l'adrénaline étant essentiellement produite par la médullo-surrénale et la noradrénaline par les terminaisons nerveuses orthosympathiques post-ganglionnaires. La détermination de l'excrétion urinaire d'adrénaline et de noradrénaline libres apparaît donc appropriée, compte-tenu des contraintes expérimentales. Certaines séries expérimentales ont été complétées, après le sacrifice des animaux, par des dosages de ces médiateurs chimiques au niveau des organes.

Avant le dosage proprement dit, il est nécessaire d'extraire les catécholamines des différents milieux biologiques étudiés.

I - EXTRACTION DES CATECHOLAMINES

1 - A partir des urines

a) rappel des techniques

Le recueil des urines doit s'effectuer en milieu acide, de façon à obtenir un pH toujours inférieur à 3 (EULER et LISHAJKO, 1961). Afin de prévenir toute oxydation des catécholamines libres, PEYRIN (1964) indique que toute urine ayant séjourné plus de 12 heures à un pH \geq 4 doit être rejetée. Ainsi acidifiée, l'urine peut alors être conservée plusieurs jours au réfrigérateur ou plusieurs semaines au congélateur.

Pour l'extraction des amines, plusieurs procédés ont été expérimentés. De nombreux auteurs ont effectué des études exhaustives sur ce sujet et sur les techniques de dosages, en particulier WEST (1950), HERMANN et coll. (1957), ELMADJIAN (1962), FUGAZZA (1963), FLOCH (1964), HAGGENDAL (1966), CALLINGHAM (1967) et plus récemment CUSSAC (1971) et ANTON & SAYRE (1972).

Parmi les principaux milieux d'extraction et de purification des CA urinaires, l'alumine activée et les résines échangeuses d'ions sont les plus utilisées. SHAW (1938) a montré, le premier, le très grand pouvoir adsorbant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'alumine vis à vis de l'adrénaline et de la noradrénaline. Depuis, de nombreuses techniques, basées sur l'utilisation de ces corps, ont été proposées (EULER, 1948 ; LUND, 1950 ; WEIL-MALHERBE et BONE, 1952 ; EULER et ORWEN, 1955 ; HERMANN et coll., 1961 ; ANTON et SAYRE, 1962 ; etc..). L'usage des résines échangeuses d'ions est relativement plus récent. BERTLER et coll. (1958), HAGGENDAL (1963, 1967) préconisent une colonne de DOWEX 50 tandis que BERGSTRÖM et HANSSON (1951), KIRSHNER et Mc GOODALL (1956), MATTOK et coll. (1966) obtiennent de bons résultats avec l'amberlite IRC-50. La chromatographie de partage sur papier a également fait l'objet de travaux mais beaucoup plus restreints. Depuis ceux de CRAWFORD et

OUTSCHOORN (1951), il faut citer surtout Mc GEER et CLARK (1964) et LAASBERG et SHIMOSATO (1966). D'autres techniques chromatographiques ont été développées pour séparer les catécholamines et leurs métabolites urinaires, en particulier, la chromatographie sur couche mince par VAHIDI et SANKAR (1969). Après l'extraction sur alumine, la chromatographie en phase gazeuse est utilisée pour le dosage proprement dit des catécholamines plasmatiques (WANG et coll., 1975) mais elle reste une méthode peu appropriée aux catécholamines urinaires.

Parmi les nombreux procédés d'extraction utilisés, l'adsorption sur alumine reste la méthode la plus employée. Elle est en outre, comme l'ont démontré QUEK et coll. (1975), simple, rapide et reproductible. C'est donc cette méthode que nous avons choisie.

b) description de la technique utilisée

α - réactifs :

On emploie exclusivement de l'eau bidistillée sur quartz et des réactifs ayant le degré de pureté pour analyse

- *Acide chlorhydrique* - solutions 6 M et 2 M
- *Soude en pastille* - solution 0,2 M
- *Acide éthylène diamine tétracétique sel disodique (E.D.T.A.)*
titriplex III (MERCK)
- *Acide acétique glacial* - solution 0,25 M
- *Acétate de sodium* 0,2 M ajusté sur pHmètre à pH 8,4 par addition de NaOH 0,2 M
- *Alumine B.D.H.* (Aluminium Oxide for chromatographic adsorption analysis, Brockmann activity II)

L'alumine est lavée à l'acide selon la technique d'ANTON et SAYRE (1962) :

100 g d'alumine sont agités avec 500 ml d'HCl 2 N bouillant sous réfrigérant à reflux pendant 45 minutes. Après décantation d'une minute et demie, le surnageant est jeté avec les fines particules d'alumine. L'alumine restante est lavée deux fois avec 250 ml d'HCl 2 N à 70°C pendant 10 minutes. A chaque fois, on élimine le surnageant avec les plus fines particules d'alumine. Celle-ci subit ensuite un dernier bain acide à 50°C avec 500 ml d'HCl 2 N. Après décantation, le précipité est lavé 20 à 25 fois avec 200 ml d'eau bidistillée jusqu'à l'obtention d'un pH de 3,4. Enfin, l'alumine est séchée dans une étuve 50°C toute une nuit selon la méthode de PARVEZ et PARVEZ (1972) et conservée dans l'excicateur.

β - matériel :

Les appareillages suivants sont utilisés :

- Agitateur magnétique chauffant CENCO
- pHmètre (type pHmètre 4 RADIOMETER, précision 0,01 unité pH)
- colonnes en verre Pyrex, comportant une tige de diamètre intérieur 1 cm et de 15 cm de hauteur, munie à sa partie inférieure d'un disque de verre fritté (porosité 1) et d'un robinet de verre démontable, et à sa partie supérieure d'une ampoule de 60 ml environ.

γ - technique :

** prélèvement des urines :*

Chaque rat est enfermé dans une cage à métabolisme en verre pendant 24 heures à la diète hydrique. L'urine est recueillie dans un ballon contenant 1 ml d'HCl 2 N. Les fèces sont retenues par le plancher de la cage et les fines particules par de la laine de verre lavée à l'acide et disposée dans un entonnoir placé sur le col de chaque

ballon. L'urine se trouve ainsi exempte de toute trace d'aliment et de matières fécales. Acidifiée, elle peut être conservée au froid. Il faut noter d'autre part que GODEFROY (1964) a montré qu'un jeûne d'une journée est sans influence sur le taux des catécholamines urinaires.

** hydrolyse des conjugués urinaires :*

Une partie seulement des catécholamines est excrétée à l'état d'amines libres. L'autre partie l'étant sous forme de conjugués. CROUT (1961) ne préconise pas l'hydrolyse car les urines sont souvent contaminées par un pigment jaune qui tend à masquer la fluorescence. C'est pourquoi, nous n'avons pas effectué d'hydrolyse de façon habituelle mais uniquement pour connaître le pourcentage d'amines conjuguées. La technique utilisée est celle recommandée par HERMANN et coll. (1961). Les urines sont acidifiées à pH 1 par l'acide chlorhydrique 6 N. L'hydrolyse est réalisée par ébullition de 10 minutes sous réfrigérant à reflux.

** extraction des amines :*

L'extraction des amines est effectuée par adsorption sur alumine.

- *préparation de la colonne d'alumine* : deux grammes d'alumine activée sont mélangés à de l'eau bidistillée et versés dans la colonne. Le robinet étant ouvert, la colonne d'alumine se constitue d'elle-même. Dès que toute l'eau s'est écoulée, la colonne est alimentée avec 5 ml d'acétate de soude 0,2 M à pH 8,4 selon la technique de PEYRIN (1964). Il faut veiller à ce que la colonne ne sèche jamais. Si l'urine n'est pas prête, on ferme le robinet d'écoulement en laissant au-dessus de la colonne d'alumine 1 cm de liquide.

- *ajustement du pH à 8,4* : 50 ml d'urine hydrolysée ou non et filtrée sont additionnés de 1 g d'EDTA et d'un barreau aimanté n'ayant aucune partie métallique apparente. Le bécher, placé sur

l'agitateur magnétique, reçoit l'électrode unique verre et référence du pHmètre et le pH est amené, de façon très ménagée, jusqu'à la valeur 8,4 sous agitation constante. Le pH très acide de l'urine peut être neutralisé dans un premier temps par addition goutte à goutte de NaOH 5 M. Puis au-delà de pH 7, on amènera très progressivement le pH jusqu'à 8,4 par addition de NaOH 1 M. PEYRIN (1964) signale que toute urine dont le pH dépasse 8,7 ne peut être utilisée.

- *passage sur colonne et élution* : l'urine à pH 8,4 est versée sur l'alumine. Son écoulement est réglé de façon à ne pas dépasser dix minutes. Si c'est nécessaire, le débit est augmenté au moyen d'air comprimé de façon qu'il atteigne au moins 5 ml par minute. L'alumine est alors lavée successivement par 5 ml d'acétate de soude à pH 8,4 et par de l'eau bidistillée jusqu'à neutralité. L'élution est effectuée en versant deux fois 5 ml d'acide acétique 0,25 M. Lors de l'élution, le débit doit être très lent (5 gouttes par minute) pour permettre l'épuisement de tous les grains.

L'éluat peut être conservé au froid plusieurs semaines.

2 - A partir des tissus

a) rappel des techniques

Pour préserver les catécholamines, leur extraction doit être entreprise le plus tôt possible, dès le prélèvement de l'organe. Sinon l'organe sera congelé instantanément dans l'azote liquide et conservé à -20° C jusqu'à l'extraction des amines.

De nombreuses techniques d'extraction et de purification ont été proposées. L'acide trichloracétique et l'acide perchlorique sont les milieux d'extraction les plus utilisés. L'acide trichloracétique doit généralement être éliminé par l'éther avant de poursuivre la purification et l'excès d'éther est chassé au bain-marie (CUSSAC, 1971).

L'acide perchlorique a été adopté par de nombreux auteurs car l'excès d'acide est éliminé facilement à pH 4 à l'état de perchlorate de potassium très peu soluble à basse température. L'éthanol acide est d'usage plus rare, il fut employé par CRAWFORD et OUTSCHOORN (1951). L'extraction est alors suivie d'une purification qui est effectuée sur les échantillons d'urine en pratiquant une adsorption sur alumine par passage sur résines ou chromatographie sur papier, sur couche mince, etc... Cependant l'extraction des amines, à partir des tissus, s'effectue de plus en plus avec des solvants organiques depuis qu'on cherche à extraire à la fois les catécholamines et la sérotonine, en particulier au niveau du cerveau. SHORE et OLIN (1958) préconisèrent l'extraction par le butanol. L'obtention d'extraits non aqueux nécessite ensuite de repasser en phase aqueuse. Cette opération peut s'effectuer par évaporation du solvant organique ou plus souvent par relargage par addition de n-heptane et extraction des catécholamines par agitation avec de l'acide chlorhydrique dilué. MAICKEL et coll. (1968) ont réussi par cette méthode à extraire la NA et la sérotonine dans de petits échantillons d'encéphale du rat. WELCH et WELCH, l'année suivante (1969) puis PERHACH (1975) ont extrait avec la NA et la 5 HT, la dopamine et l'acide 5-hydroxyindolacétique. SCHLUMPF et coll. (1974) enfin, sont parvenus à miniaturiser la technique pour extraire les amines dans 1 mg de tissus.

b) description de la technique utilisée

Il faut distinguer le coeur et les surrénales.

Coeur

Après avoir utilisé la technique de SJÖSTRAND et SWEDIN (1968), comportant une extraction par l'acide perchlorique et une purification des extraits sur alumine, pour une étude qui ne figure pas dans

ce mémoire (BERNET et DENIMAL, 1974) nous lui avons préféré la méthode de SHORE et OLIN (1958) déjà décrite et améliorée par ANTON et SAYRE (1972). Elle permet d'extraire en même temps la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine et sera donc utile pour le dosage des neuromédiateurs cérébraux. D'autre part, sa rapidité aurait tendance à améliorer le rendement puisqu'il est de $85 \text{ p.100} \pm 13$ pour 15 dosages de NA après extraction par les solvants organiques contre $80 \text{ p.100} \pm 13$ pour 15 dosages après adsorption sur alumine. La différence n'est toutefois pas significative ($t = 1,1$; $ddl = 28$).

α - réactifs :

- Tampon phosphate 0,2 M, pH 7,8
- Acide p-chloromercuriphénylsulfonique (P.C.M.P.S.)

sel monosodique (SIGMA)

- Acide éthylène diamine tétracétique sel disodique (E.D.T.A.)

titriplex III (MERK)

- Butanol -(1) pour analyses
- n-Heptane pour analyses
- Chlorure de Sodium

β - matériel :

- Polybroyeur de tissus à double action (verre) DUALL de 3 ml
- Centrifugeuse réfrigérée CHRIST
- Agitateur oscillant LABORAL

γ - technique :

Le coeur est homogénéisé à 0°C dans 1,5 ml de tampon phosphate dans lequel 24 mg de PCMPS et 20 mg d'EDTA ont été dissous. L'homogénat, rapidement transféré dans un tube de 50 ml à centrifuger, est laissé 15 minutes au froid. On y ajoute ensuite un excès de NaCl (3-4 g) et 20 ml de butanol. Le mélange est agité vigoureusement pendant 10 mn puis centrifugé à vitesse maximum durant 3 mn. La phase organique est alors

transférée dans un tube à centrifuger de 50 ml contenant 3 ml d'HCl 0,01 N et 20 ml d'heptane. Comme précédemment, le tube est agité 10 mn et centrifugé 3 mn. La phase organique est aspirée puis rejetée et l'extraction des CA est alors complète. Le dosage s'effectue à partir de l'HCl 0,01 N récupéré.

Surrénales

α - *réactif* :

- Acide Trichloracétique 4 p.100

β - *matériel* :

- Polybroyeur de tissus à double action (verre) DUALL de 1 ml
- Centrifugeuse réfrigérée CHRIST

γ - *technique* :

Les surrénales de chaque rat sont broyées ensemble dans de l'acide trichloracétique 4 p.100. Après centrifugation, les hormones sont dosées directement dans le surnageant selon la technique de ROFFI (1968).

II - DOSAGE FLUORIMETRIQUE DES CATECHOLAMINES

1 - Rappel des techniques

Un travail antérieur (BERNET, 1973) nous a permis de décrire les différentes méthodes de dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline. En reportant le lecteur à cette revue bibliographique nous rappellerons seulement que les techniques peuvent être biologiques, colorimétriques, chromatographiques, isotopiques, fluorimétriques.

Mises à part les méthodes isotopiques qui sont surtout utilisées pour apprécier l'activité de synthèse, de dégradation ou de recaptage des CA dans les tissus, plutôt que pour le dosage proprement dit, les méthodes fluorimétriques demeurent les plus utilisées. En effet, quand PAGET eut signalé en 1930 la fluorescence de l'adrénaline en milieu alcalin, des techniques fluorimétriques furent recherchées pour le dosage des catécholamines. La mesure de la fluorescence des deux amines en milieu alcalin a été abandonnée au profit de celle de leurs dérivés. Ces dérivés fluorescents sont obtenus par deux méthodes différentes qui ont donné lieu ensuite à de nombreux perfectionnements. Il s'agit de la méthode par condensation à l'éthylène diamine de WEIL-MALHERBE et BONE (1952) et de la méthode de LUND (1949) basée sur la formation de dérivés trihydroxyindoliques.

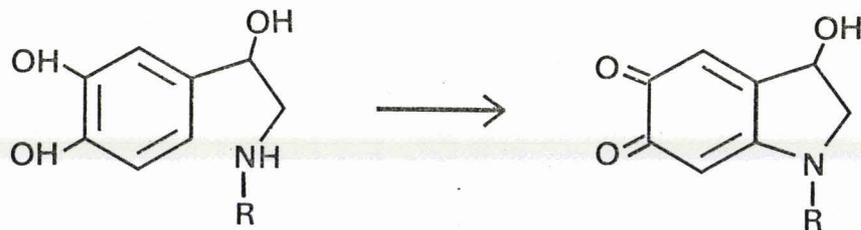
a) fluorimétrie après condensation avec l'éthylène diamine

L'adrénaline et la noradrénaline oxydées en adrénochrome et noradrénochrome se condensent à chaud avec l'éthylène diamine.

Les produits ainsi obtenus sont stables et solubles dans certains solvants comme l'isobutanol, ce qui permet de les extraire et de les concentrer sous un faible volume. D'autre part, les intensités de fluorescence des produits de condensation de l'adrénaline et de la noradrénaline n'étant pas les mêmes, on peut les mesurer aux longueurs d'onde correspondant à une fluorescence maximale pour chacun d'eux. Cette méthode extrêmement sensible fut d'abord la plus utilisée, mais elle n'est pas spécifique, un grand nombre de catéchols, la dopamine par exemple, pouvant se condenser avec l'éthylène-diamine (v. ELMADJIAN, 1962 ; HERMANN et coll., 1961).

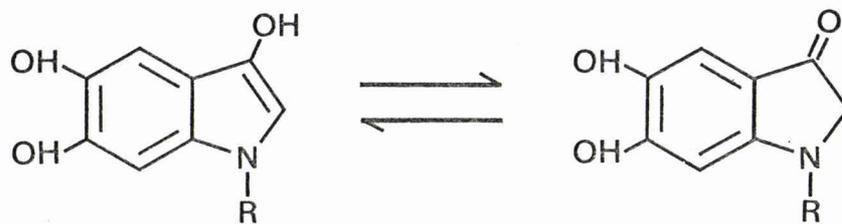
b) fluorimétrie après transformation en dérivés trihydroxyindoliques

Le principe est le suivant : l'adrénaline et la noradrénaline sont oxydées en adrénochrome et noradrénochrome. L'action d'une base forte sur ces produits d'oxydation les transforme en dérivés fluorescents. EHRLÉN (1948) identifia au trihydroxy-3, 5, 6 N-méthylindole la substance fluorescente obtenue par l'action d'une base forte sur les solutions d'adrénochrome. LUND (1949) nomma adrénolutine ce dérivé fluorescent de l'adrénaline, puis noradrénolutine celui de la noradrénaline.



R = CH₃, *adrénaline*
R = H, *noradrénaline*

R = CH₃, *adrénochrome*
R = H, *noradrénochrome*



FORME ENOLIQUE

FORME CETONIQUE

R = CH₃ *adrénolutine*
R = H *noradrénolutine*

POWELL et HEACOCK (1972) ont montré, par ailleurs, qu'en solution la forme cétonique prédomine sur la forme trihydroxylique.

La méthode de LUND prévoyait une oxydation de l'adrénaline et de la noradrénaline par le bioxyde de manganèse à deux pH différents : 6,5 et 3. L'oxydation à pH 6,5 est complète pour les deux amines alors qu'à pH 3 toute l'adrénaline est oxydée et cinq pour cent seulement de la noradrénaline sont transformés en noradrénochrome. Il est alors possible de différencier l'adrénaline de la noradrénaline. Cette méthode a subi de nombreuses modifications concernant d'une part l'agent oxydant et d'autre part la différenciation de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les extraits.

EULER et HAMBERG (1949) ont utilisé l'iode 0,1 N comme agent oxydant dans leur technique colorimétrique. SHORE et OLIN (1958), puis CROUT (1961), CHANG (1964), VALORI et coll. (1967) ont repris l'iode 0,1 N pour aboutir à des dérivés fluorescents de l'iodoadrénochrome et de l'iodonoradrénochrome. Mais c'est le ferricyanure de potassium à 0,25 p.100 qui est le plus couramment utilisé depuis EULER et FLODING (1955). ANTON et SAYRE (1962) préfèrent le ferricyanure de potassium comme agent d'oxydation, l'intensité de fluorescence obtenue étant supérieure à celle observée après oxydation par l'iode. CESSION et SCHMITZ (1970) soulignent que la réaction d'oxydation par le ferricyanure est rapide, nécessitant 3 à 4 minutes à l'opposé des 30 à 60 minutes nécessaires si l'agent oxydant est l'iode.

La différenciation de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les extraits s'effectue selon trois techniques. La première en date correspond à l'oxydation des amines à deux pH différents, selon le procédé indiqué plus haut. Mais cette technique est moins précise que celle préconisée par COHEN et GOLDENBERG (1957) et dont le principe est le suivant : l'adrénolutine et la noradrénolutine présentent des spectres

de fluorescence différents. Les fluorescences relatives des deux lutines dans l'extrait dépendent des longueurs d'ondes de la lumière d'activation et de la lumière de fluorescence auxquelles les mesures sont faites. Après oxydation à pH 6, ces auteurs effectuent des lectures aux deux combinaisons de longueurs d'ondes correspondant aux variations les plus importantes de la fluorescence émise. Un système d'équations à deux inconnues permet d'évaluer les quantités d'adrénaline et de noradrénaline contenues dans l'extrait. Un troisième procédé a été mis au point pour automatiser la méthode fluorimétrique, il est dû à MERRILLS (1963), repris par ROBINSON et WATTS (1964). En milieu fortement alcalin contenant un antioxydant les produits de l'oxydation sont transformés en dérivés fluorescents stables. L'acide ascorbique stabilise les dérivés fluorescents des deux catécholamines. L'acide thioglycolique ne stabilise que le dérivé issu de la noradrénaline. D'où la nécessité d'effectuer deux déterminations : les catécholamines totales et la noradrénaline. L'adrénaline s'obtient par différence. Mais la noradrénaline se trouve un peu surestimée par cette technique car si l'acide thioglycolique ne stabilise que la noradrénaline, un faible pourcentage d'adrénolutine est cependant dosé en même temps.

Parmi les méthodes fluorimétriques les plus spécifiques basées sur la transformation des catécholamines en dérivés trihydroxyindoliques, la technique due essentiellement à EULER et LISHAJKO (1961) préconise l'oxydant le mieux approprié et la différenciation la plus précise des deux amines. C'est pourquoi, nous avons retenu cette technique.

2 - Description de la technique utilisée

a) réactifs

- Soude en pastille - solutions 5 M
- Ammoniaque - solution M
- Ethylènediamine pour la synthèse
- Acide acétique glacial - solution M
- Acétate de Sodium - solution M

- *Solution tampon* à pH 6. Ajouter 5 ml d'acide acétique M à 95 ml d'acétate de sodium M
- *Ferricyanure de potassium* 0,25 p.100
- *Acide ascorbique* - 10 ml de solution extemporanée à 2 p.100
- *Mélange* : soude 5 M, 44 ml ; *éthylène diamine*, 1 ml ; puis *acide ascorbique* 2 p.100, 5 ml, à préparer au moment de l'emploi
- *L-Adrénaline cristallisée* MERCK
- *L-Noradrénaline cristallisée* MERCK.

Les solutions mères sont préparées en pesant 10 mg de produit en poudre que l'on dissout ensuite dans 10 ml d'HCl 0,01 N. Elles peuvent être conservées quinze jours à 4°C.

b) matériel

- *Spectrofluorimètre* JOBIN-YVON du type Bearn. La source lumineuse est une lampe à arc concentré dans le Xénon. Deux monochromateurs à prisme de Cornu en quartz permettent de sélectionner une longueur d'onde d'excitation et une longueur d'onde de fluorescence. Le flux lumineux qui sort du monochromateur de fluorescence tombe sur un photomultiplicateur RCA IP 28 sensible entre 200 et 700 nm. La réponse du photomultiplicateur par l'intermédiaire d'un adaptateur d'impédance et d'un atténuateur fait dévier l'échelle mobile d'un galvanomètre SEFRAM, type MOV 3.

- *Cuves en silice* de section carrée (10 x 10 mm) munies de faces réfléchissantes argentées, type BERASI.

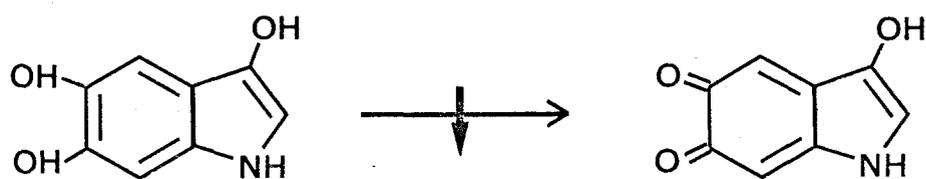
- *Agitateur magnétique*.

c) technique

Les catécholamines sont oxydées par le ferricyanure de potassium 0,25 p.100 selon la réaction énoncée plus haut. En milieu alcalin, les

produits d'oxydation de structure quinonique sont transformés en lutines fluorescentes ou 3-5-6 trihydroxyindole de structure phénolique. L'acide ascorbique intervient par ses propriétés oxydo-réductrices pour empêcher le trihydroxyindole de s'oxyder plus loin en mélanogène instable.

Acide ascorbique



Noradrénolutine
= 3-5-6 trihydroxyindole

Dérivé mélanique

Au mélange soude-acide ascorbique est ajouté de l'éthylène diamine pour stabiliser la fluorescence ainsi que le préconisent EULER et LISHAJKO (1961).

L'éluat acétique est ajusté à pH 6 avec NH_4OH M. On note alors la quantité exacte d'éluat obtenu avec une éprouvette graduée.

Dans six fioles coniques numérotées de 1 à 6, on ajoute successivement extrait, substance, tampon, etc... comme l'indique le tableau 9.

Les fioles 4, 5 et 6 correspondent aux blancs ; ceux-ci sont obtenus en inversant l'ordre d'addition du ferricyanure et du mélange soude-acide ascorbique-E.D.A..

Les solutions standard d'adrénaline et de noradrénaline sont préparées avec de l'éluat témoin. L'éluat témoin est obtenu à partir de 50 ml d'eau bidistillée subissant le même traitement que l'urine.

Dans les trois premières fioles, le temps d'oxydation, c'est-à-dire le temps compris entre l'addition du ferricyanure de potassium et celle

N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
1 ml d'extrait	1 ml de NA 2.10^{-7}	1 ml d'A 2.10^{-7}	1 ml d'extrait	1 ml de NA 2.10^{-7}	1 ml d'A 2.10^{-7}
1 ml H ₂ O bidist.	1 ml éluat témoin	1 ml éluat témoin	1 ml H ₂ O bidist.	1 ml éluat témoin	1 ml éluat témoin
1 ml tampon pH 6	1 ml pH 6	1 ml pH 6	1 ml pH 6	1 ml pH 6	1 ml pH 6
0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100	0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100	0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100			
Contact 3 minutes					
2 ml NaOH/acide ascorbique E.D.A.					
			0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100	0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100	0,1 ml Fe(CN) ₆ K ₃ 0,25 p.100
Complément à 10 ml avec 4,9 d'eau bidistillée					

Tableau 9 : Préparation des échantillons fluorescents et des blancs pour le dosage fluorimétrique de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaires.

du mélange soude-acide ascorbique - E.D.A. est mesuré avec un chronomètre. Il doit être de trois minutes exactement.

La fluorescence des échantillons et des blancs est mesurée cinq minutes après la fin de l'opération.

d) expression des résultats

L'excrétion urinaire des catécholamines concernant les différents travaux effectués chez l'Homme est exprimée en ng/mn. Pour le rat, la plupart des auteurs donne la quantité excrétée en $\mu\text{g}/24 \text{ h/rat}$ en précisant le poids du rat ou encore en $\mu\text{g}/24 \text{ h/kg}$ (LEDUC, 1961). D'autres enfin, l'expriment en ng/kg/h (MOTELICA, 1969). On a retenu la première façon d'exprimer les résultats car la durée de 24 h correspond effectivement à la durée de l'excrétion urinaire. D'autre part, les mesures ont été effectuées sur des lots de rats de même poids par conséquent la comparaison de ces lots ne nécessitait pas de rapporter l'excrétion à l'unité de poids.

3 - Etude des conditions optimales de mesure

L'étude des spectres d'excitation et de fluorescence est nécessaire pour choisir les longueurs d'onde auxquelles doivent s'effectuer les mesures.

a) étude des spectres et choix des longueurs d'onde

Pour l'enregistrement des différents spectres, on a utilisé une table traçante (E.A.I., type Variplotter 1110). Le signal du photomultiplicateur fait dévier la plume selon l'axe des y. Les longueurs d'onde sont portées le long de l'axe des x. Des topages sur les courbes permettent de repérer ces longueurs d'onde dont l'échelle n'est pas linéaire.

On peut considérer pour chaque substance un spectre d'excitation et un spectre de fluorescence.

- *spectres d'excitation* : le spectre d'excitation correspond à la mesure de l'intensité de la lumière fluorescente émise, à longueur

d'onde fixe, par un échantillon, celui-ci étant excité par des radiations de longueurs d'onde variable. On constate sur les courbes que la noradrénolutine et l'adrénolutine ont des maxima de fluorescence pour des longueurs d'onde d'excitation différentes. La noradrénolutine présente un maximum de fluorescence pour une longueur d'onde (λ) située entre 395 et 400 nm (v. *figure 7*). L'adrénolutine présente un maximum de fluorescence pour une λ d'excitation située vers 410 nm.

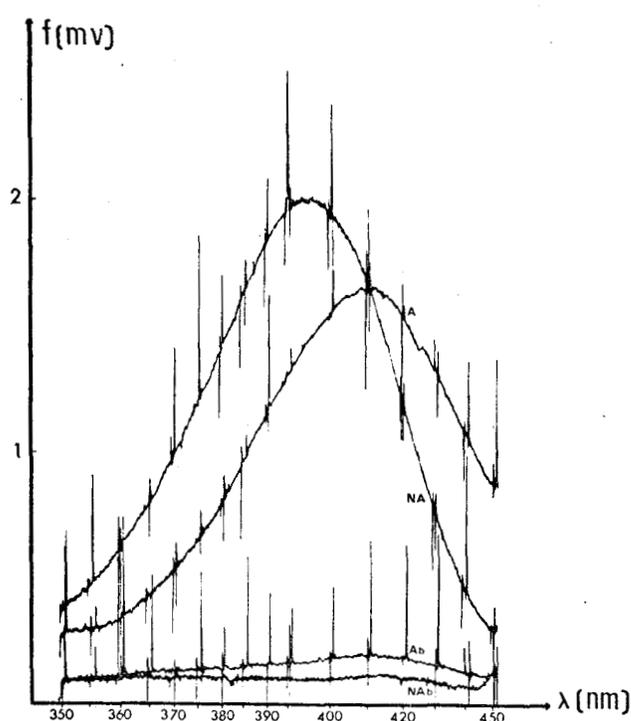


Figure 7

Spectres d'excitation de l'adrénolutine (A), de la noradrénolutine (NA) et des blancs correspondants (Ab et NAb).

La lumière de fluorescence est transmise à 500 nm.

- *spectres de fluorescence* : on mesure, à différentes longueurs d'onde, l'intensité de la lumière fluorescente émise par un échantillon, celui-ci étant excité par une radiation de longueur d'onde fixe. Le spectre de fluorescence de l'adrénolutine présente un maximum pour une longueur d'onde de 525 nm environ, alors que celui de la noradrénolutine présente un maximum pour une longueur d'onde de 515 nm environ (v. figure 8).

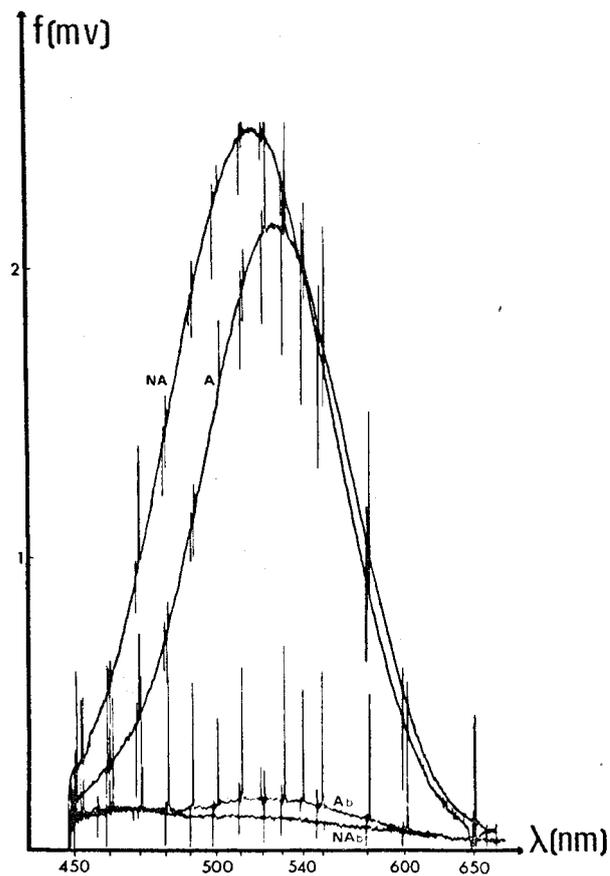


Figure 8

Spectres de fluorescence de l'adrénolutine (A), de la noradrénolutine (NA) et des blancs correspondants (Ab et NAb).

La lumière d'activation a une longueur d'onde de 400 nm.

- choix des longueurs d'onde :

Le choix des longueurs d'onde est effectué de façon à favoriser, dans un cas, la fluorescence de l'adrénolutine et, dans l'autre, celle de la noradrénolutine. Les λ retenues sont 400-510 nm mettant en valeur surtout la fluorescence de la noradrénolutine et 420-525 nm favorisant la fluorescence de l'adrénolutine. La première valeur pour chaque mesure correspond à la longueur d'onde d'excitation alors que la seconde correspond à celle de fluorescence

On appelle :

ρ_1 le rapport $\frac{\text{Fluorescence de l'adrénolutine à 420-525 nm}}{\text{Fluorescence de l'adrénolutine à 400-510 nm}}$

ρ_2 le rapport $\frac{\text{Fluorescence de la noradrénolutine à 420-525 nm}}{\text{Fluorescence de la noradrénolutine à 400-510 nm}}$

Ces rapports sont calculés à chaque dosage à partir des solutions standard, mais leur valeur est sensiblement constante et la moyenne des 15 mesures, avec l'écart-type (s) donne :

$$\rho_1 = 1,55 \text{ (s = 0,10)}$$

$$\rho_2 = 0,58 \text{ (s = 0,04)}$$

Le dosage différentiel consiste donc à faire une première série de lectures à 400-510 nm, puis une deuxième série à 420-525 nm et pour chaque dosage on obtient six valeurs :

a_1 = fluorescence du standard d'adrénolutine diminuée de celle de son blanc à 400-510 nm

a_2 = fluorescence du standard d'adrénolutine diminuée de celle de son blanc à 420-525 nm

b_1 = fluorescence du standard de noradrénolutine diminuée de celle de son blanc à 400-510 nm

b_2 = fluorescence du standard de noradrénolutine diminuée de celle de son blanc à 420-525 nm

m_1 = fluorescence de l'extrait diminuée de celle de son blanc à 400-510 nm

m_2 = fluorescence de l'extrait diminuée de celle de son blanc à 420-525 nm.

Sachant que la fluorescence d'un mélange des 2 amines est approximativement égale à la somme des fluorescences de chaque amine prise séparément, LARNO-VACHERON (1960) a pu établir les formules suivantes :

- fluorescence de l'adrénaline dans l'extrait :

$$x_a = \frac{\rho_1 m_2 - \rho_1 \cdot \rho_2 m_1}{\rho_1 - \rho_2}$$

- fluorescence de la noradrénaline dans l'extrait :

$$x_b = \frac{\rho_1 m_1 - m_2}{\rho_1 - \rho_2}$$

Le taux d'adrénaline dans la prise d'essai sera exprimé en μg :

$$A = \frac{0,2 \cdot x_a}{a_2}$$

celui de noradrénaline :

$$NA = \frac{0,2 \cdot x_b}{b_1}$$

Dans chaque règle de trois, la valeur 0,2 correspond au nombre de μg de chaque amine contenue dans les fioles des solutions standard.

b) décours de la fluorescence

L'intensité de la fluorescence des dérivés de l'adrénaline et de la noradrénaline est évaluée à partir de la 9e minute après l'addition du ferricyanure de potassium. L'éthylène diamine ajouté au mélange soude-acide ascorbique, selon la méthode préconisée par EULER et LISHAJKO (1961) a pour effet de stabiliser la fluorescence des différents dérivés, comme le montre la figure 9. Sur cette figure on peut comparer l'évolution de la fluorescence en fonction du temps pour des préparations avec éthylène diamine et sans.

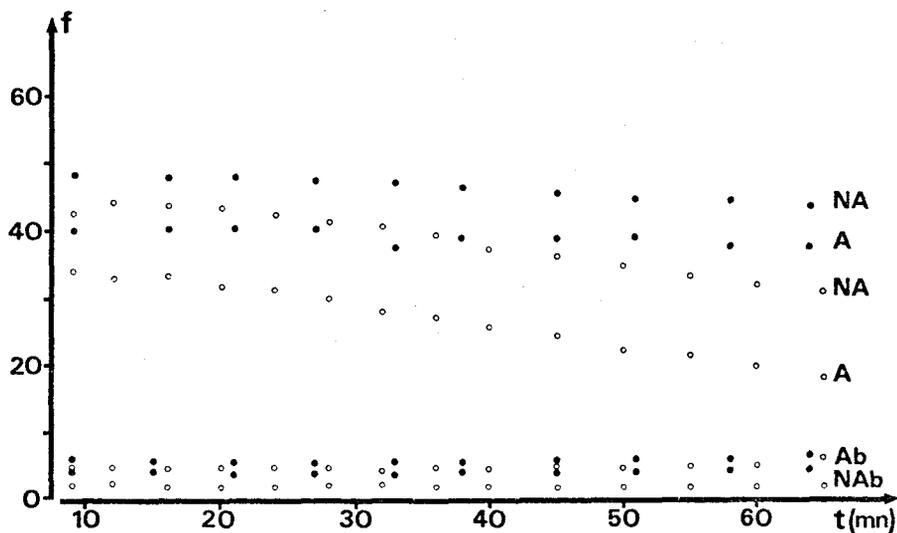


Figure 9

Décours de la fluorescence de l'adrénolutine (A), de la noradrénolutine (NA) et des blancs correspondants (Ab et NAb) à partir des valeurs maximales obtenues à la 9^e minute après l'addition du ferricyanure de potassium.

- avec E.D.A.
- sans E.D.A.

c) proportionnalité de la fluorescence à la concentration de la substance fluorescente

Quand les solutions étudiées sont suffisamment diluées pour que la quantité de lumière absorbée soit très petite, on montre que :

$$F = I_0 (2, 3 \text{ e.c.d.}) \phi$$

F = intensité totale de la fluorescence (quanta/s)

I_0 = intensité de la lumière d'excitation (quanta/s)

- c = concentration de la solution
 d = profondeur optique de la solution
 e = coefficient d'extinction moléculaire
 ϕ = rendement quantique de la fluorescence

$$\phi = \frac{\text{nombre de quanta émis}}{\text{nombre de quanta absorbés}}$$

Pour de faibles concentrations, la réponse sera proportionnelle à la concentration de la substance fluorescente. Cette réponse sera linéaire jusqu'à ce que la concentration de la substance soit suffisamment élevée pour que celle-ci absorbe une proportion non négligeable de la lumière d'excitation.

Pour chaque amine, on a réalisé une série de 6 tubes de concentrations croissantes de 5 ng/ml à 100 ng/ml. Puis ces amines ont été transformées en dérivés fluorescents selon la technique décrite au tableau 9. La lecture au fluorimètre a été faite dans les deux systèmes d'axes perpendiculaires avec en abscisse les différentes concentrations et en ordonnée les déviations du galvanomètre proportionnelles à l'intensité de fluorescence. Les figures 10 et 11 montrent que la courbe qui exprime la fluorescence en fonction de la concentration est bien une droite.

4 - Rendement de la méthode

Le dosage proprement dit est précédé d'une extraction qui peut occasionner des pertes en catécholamines. Il faut donc calculer deux rendements, celui du dosage seul et celui du dosage et de l'adsorption.

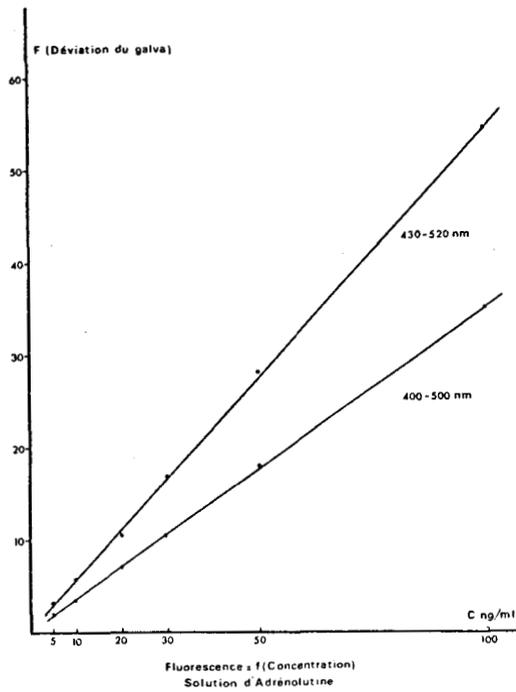
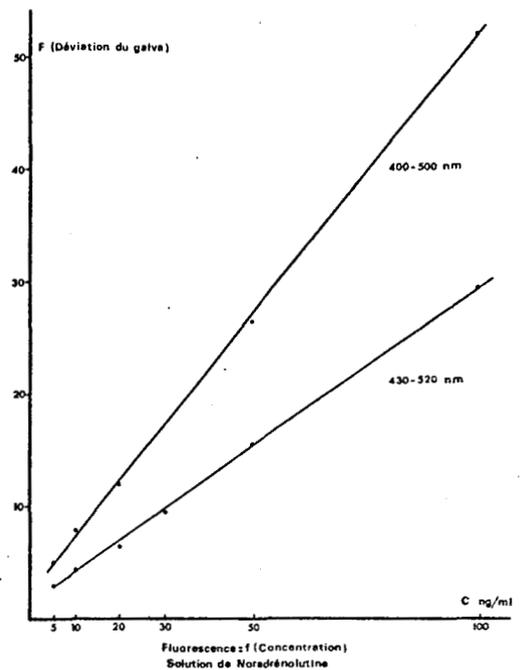


Figure 10

Proportionalité de la fluorescence (F) de l'adrénaline à sa concentration (C).

Figure 11

Proportionalité de la fluorescence (F) de la noradrénaline à sa concentration (C).



Quantités à doser en ng/ml		Quantités trouvées en ng/ml		Rendements en p.100		Rapport	Rapport des rendements
A	NA	A	NA	A	NA	NA/A	
2	5	2	5.5	100	110	2.5	1.10
5	2	4	2.2	80	110	0.4	1.37
4	4	4.7	3.8	117.5	95	1	0.80
5	10	3.7	10.4	74	104	2	1.40
10	5	9.9	5.7	99	114	0.5	1.15
3	15	2.9	13.9	96.66	92.66	5	0.95
5	20	5.3	20	106	100	4	0.94
1	7.5	0.94	7.5	94	100	7.5	1.06
4	4	3.4	4	85	100	1	1.17
7.5	17.5	7	13.8	93.33	78.85	2.33	0.84
				Rendements moyens			Rapport moyen
				94,54 % $s = 12.64$	100,45 % $s = 10.20$		1.07 $s = 0.20$

Tableau 10 : Rendement du dosage fluorimétrique.

a) rendement du dosage de solutions mixtes

On a effectué dix dosages à partir de solutions aqueuses mixtes d'adrénaline et de noradrénaline. Les quantités respectives de chaque amine dans ces solutions sont indiquées au tableau 10 ainsi que les quantités trouvées après chaque dosage. Pour la noradrénaline, il y a une bonne concordance entre les quantités trouvées et celles effectivement ajoutées puisque la valeur moyenne du rendement est de 100,45 p.100 ($s = 10,20$). Le pourcentage moyen de recouvrement de l'adrénaline est

plus bas, il est de 94,54 p.100 ($s = 12,64$). Le dosage semble avoir tendance à augmenter les valeurs correspondant à la noradrénaline, alors qu'il diminue au contraire celles de l'adrénaline.

Quantités ajoutées en ng/ml		Quantités trouvées en ng/ml		Rendements en p.100		Rapport	Rapport des rendements
A	NA	A	NA	A	NA	NA/A	
2	4	1.62	2.12	81	53	2	0.65
4	2	3.10	1.32	77	66	0.5	0.85
4	8	3.72	6.14	93	76.75	2	0.82
6	10	5.16	9.3	86	93	1.66	1.08
8	16	6.74	12.94	84.25	80.87	2	0.96
10	20	7.36	15.54	73.6	77.7	2	1.05
12	30	9.84	20.80	82	69.33	2.50	0.84
14	40	10.20	34.40	71.57	86.35	2.85	1.20
16	50	12.80	40.06	80	80.12	3.125	1.00
18	60	10.28	59.56	57	99	3.33	1.73
20	70	12.80	67.62	64	96.6	3.50	1.50
30	80	27.20	50.64	90	63.31	2.66	0.70
40	90	40.00	66.10	100	73.44	2.25	0.73
0	4	0	3.76	0	94		
0	6	0	5.08	0	84.6		
<i>Valeurs moyennes</i>							
				79,59 % $\delta = 13.20$	80,00 % $\delta = 11.72$	2.359	1.03 $\delta = 0.31$

BHS
LILLE

Tableau 11 : Rendement de l'extraction des catécholamines et de leur dosage.

b) rendement de l'adsorption et dosage de solutions mixtes

Une étude semblable a été faite à partir de solutions aqueuses mixtes de catécholamines subissant une extraction sur alumine avant le dosage. Quinze dosages, portés sur le tableau 11, permettent d'apprécier le rendement moyen pour chaque amine. Cette fois, les valeurs sont très voisines puisqu'on retrouve 80,00 p.100 ($s = 11,72$) d'adrénaline en moyenne et 79,59 p.100 de noradrénaline ($s = 13,20$).

La perte subie à l'extraction est assez importante puisqu'elle est de l'ordre de 15 à 20 p.100. Elle est due à la grande fragilité des amines, à une adsorption et une élution sans doute incomplètes. Mais les valeurs trouvées sont identiques à celles de certains auteurs (cf EULER et ORWEN, 1955).

c) influence des quantités respectives de chacune des deux amines

Pour chaque série de dosages, on a comparé le rapport de concentrations initiales NA/A avec le rapport des rendements, comme le montrent les tableaux 10 et 11. Quelle que soit la valeur du rapport des quantités NA/A, celui des rendements oscille autour de l'unité.

Les valeurs moyennes du rapport des rendements est de 1.07 ($s = 0.20$) dans le tableau 10 et de 0.998 ($s = 0.315$) dans le tableau 11. Il n'apparaît donc pas, dans la limite de nos essais, qu'une plus grande quantité de noradrénaline par rapport à l'adrénaline puisse modifier les résultats.

III - MESURE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

En fonction des conditions expérimentales imposées, on a été amené à utiliser deux techniques de détection différentes.

1 - Electrodes implantées à demeure

Le recueil des potentiels cardiaques qui s'avère délicat chez l'animal libre de ses mouvements a été réalisé de façon satisfaisante à l'aide d'électrodes implantées à demeure selon une technique mise au point par DENIMAL (1969) et modifiée plus récemment par l'auteur (1974).

Ces électrodes sont mises en place sur l'animal anesthésié, l'une sous la peau au niveau du foie et l'autre sur la dure-mère, à travers une perforation effectuée dans l'os crânien. Elles sont réunies à un connecteur miniature fixé par du ciment dentaire sur le crâne du rat.

Les potentiels cardiaques ainsi recueillis sont dirigés vers des cardiofréquencemètres qui délivrent une tension proportionnelle à la fréquence du signal cardiaque (DENIMAL et coll., 1968). Deux dispositifs de cinq cardiofréquencemètres identiques permettent d'effectuer des mesures simultanées sur plusieurs animaux placés dans les mêmes conditions expérimentales.

L'évolution de la fréquence cardiaque (f_C) en fonction du temps est visualisée à l'aide d'un enregistreur graphique OFFNER de type R (BECKMAN).

La nécessité d'effectuer des mesures de f_C avant et après lésions du mésencéphale (v. chapitre III) nous a contraint à utiliser une autre technique de recueil des potentiels cardiaques, puisque la fixation du connecteur sur le crâne du rat était exclue. On a donc utilisé les électrodes-épingles.

2 - Electrodes-épingles

Il s'agit d'un procédé de détection plus simple que le précédent et qui consiste à utiliser des électrodes sous-cutanées. Celles-ci

sont en fait des épingles de nourrice, de petites dimensions, fixées de part et d'autre du thorax.

Cette technique apporte une certaine gêne aux animaux, du moins dans les premières minutes qui suivent la mise en place des électrodes. En outre, une surveillance accrue des animaux est nécessaire car il leur est plus facile, dans ce cas, d'atteindre les cables qui relient les électrodes au cardiofréquence-mètre et de les sectionner. Cependant, après un temps variable, d'environ une demi-heure, les animaux se calment, la f_c décroît alors progressivement jusqu'à atteindre un niveau stable équivalent à celui obtenu par la méthode précédente.

B - PROTOCOLE

On a d'abord recherché les valeurs de base de l'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaires sur chacune des souches de rats considérées. Pour observer les réactions sympathico-surréaliennes, on a placé ensuite les animaux dans une situation d'agression susceptible de provoquer une modification de l'excrétion des amines urinaires. Pour certaines séries expérimentales, on a mesuré la teneur en CA du coeur et des surrénales.

Pour l'étude de la fréquence cardiaque, on a de la même façon examiné d'abord, en collaboration avec J. DENIMAL, les niveaux de repos chez des animaux présentant des caractères différents d'émotivité. On a ensuite étudié l'influence d'une agression telle que la prise en main sur ces niveaux de repos. Enfin, pour apprécier les différences d'équilibre neuro-végétatif, on a utilisé, d'une part, un vagolytique (sulfate d'atropine) et, d'autre part, un agent β bloquant (propranolol).

I - ETUDE DES CATECHOLAMINES URINAIRES

1 - Excrétion de base

Après trois passages successifs de tous les animaux à l'open-field, selon les modalités décrites précédemment, on choisit des lots de rats (5, 6, 12 ou 20 de chaque souche selon les séries) présentant les

réponses les plus caractéristiques. Parmi les rats Wistar W_A les animaux choisis pour chaque lot présentent une défécation moyenne supérieure à quatre bols fécaux par test. Par contre, chez les rats SD, les animaux choisis pour chaque lot présentent une défécation moyenne généralement inférieure ou égale à 1 bol fécal par test. Enfin, les rats Wistar W_I sont choisis pour chaque lot parmi ceux qui présentent une défécation moyenne située autour de 2.5. Des rats MAUDSLEY REACTIVE (MR) et MAUDSLEY NON REACTIVE (MNR) sélectionnés par BROADHURST pour leur différence de défécation dans l'open-field ont également été utilisés. Leur comportement dans l'O.F. n'a pas été vérifié mais on sait que la différence de réactivité émotionnelle se maintient entre les deux lignées de génération en génération (BROADHURST, 1975).

Neuf séries expérimentales ont été réalisées (R_0 , RC_1 à RC_4 , RS_1 et RS_2 , M_1 et M_2). Le nombre d'animaux dans chaque lot et leur souche, la date de l'expérimentation, les limites de poids des animaux pendant la période des mesures et le nombre de dosages urinaires pour chaque série sont indiqués dans le tableau 12. Le type d'agression imposé aux animaux et les autres mesures éventuelles y ont été notés également.

Les rats des lots d'une même série sont toujours examinés dans les mêmes conditions. Les examens sont entrepris à heure fixe et durent généralement 24 h. Ils sont effectués dans le même local et à l'aide de cages à métabolisme identiques. Les urines recueillies dans les mêmes conditions sont dosées en même temps. Chaque dosage porte sur le recueil effectué sur 5 animaux.

Il faut noter qu'à chaque série on habitue généralement les animaux aux cages à métabolisme en les y plaçant une ou deux fois avant le premier recueil sinon on élimine la première valeur souvent plus élevée car les rats sont légèrement perturbés par le nouvel environnement constitué par les cages à métabolisme.

Série	Nombre d'animaux	Souche	Date	Poids	Nombre de dosages urinaires		Type d'agression	Autres mesures
					au repos	pendant l'agression		
R ₀	2 x 6 ♂	WA SD	Jan-Fév 70 Avril 70	300-350 g + 450 g	13 3	0 0	0	bc
RC ₁	2 x 5 ♂	WA SD	Juin-Juil 70	325-375 g	8	6	contention	0
RC ₂	2 x 5 ♂	WA SD	Novemb 70	350-450 g	5	6	contention	0
RC ₃	2 x 5 ♂	WA SD	Jan-Fév 71	250-300 g	5	6	contention	0
RC ₄	3 x 12 ♂	WA WI SD	Sep-Nov 75	260-320 g	5	4	contention	CA { coeur surrénales
RS ₁	2 x 20 ♂	WA SD	Oct-Déc 74	215-315 g	5	4	chocs électriques	CA { coeur surrénales cerveau (+ 5 HT)
RS ₂	3 x 12 ♂	WA WI SD	Jan-Fév 76	300-400 g	5	4	chocs électriques	CA { coeur surrénales cerveau (+ 5 HT)
M ₁	2 x 5 ♂ 2 x 5 ♀	MR MNR	Mai 73	♂ MNR = 260 MR = 340 ♀ MNR = 160 MR = 201	5	0	0	VO ₂ bc
M ₂	10 ♂ 11 ♂	MR MNR	Novemb 73	MR = 280-310 g MNR = 250 g	6	0	0	0

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des différentes séries expérimentales



La série R₀ comporte deux périodes de mesures. Entre ces périodes une étude du rythme cardiaque a été effectuée sur les rats des deux lots.

2 - Influence d'une agression

Deux types d'agression ont été utilisés : contention, chocs électriques.

a) contention

Les cages à contention sont faites de parois verticales d'altuglas, d'un plancher laissant passer l'urine et d'un plafond formé de sept tiges métalliques amovibles disposées en arc de cercle à des hauteurs variables. Six hauteurs différentes peuvent être utilisées. Les dimensions intérieures de chaque cage sont de 6,3 cm de large sur 17,3 cm de long, la distance du plancher au plafond voûté variant de 4,5 à 7 cm, de 0,5 en 0,5 cm (*Figure 12*).

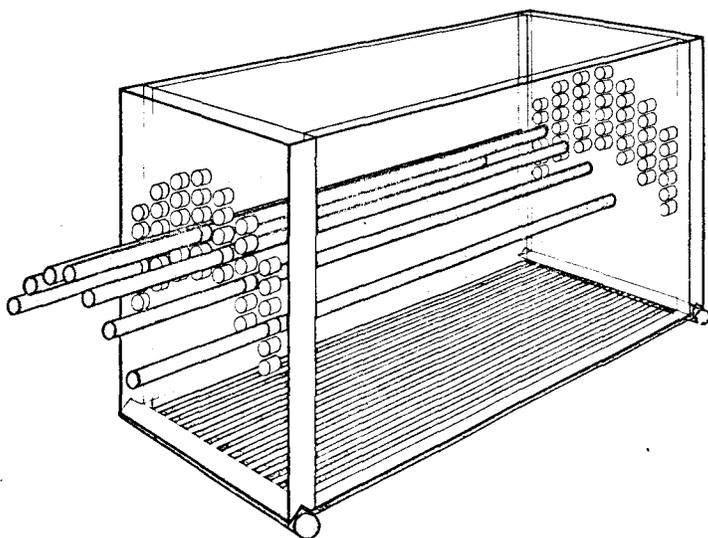


Figure 12
Cage à contention.

Trois séries expérimentales sont d'abord réalisées : RC_1 , RC_2 et RC_3 . Quelques dosages (8 pour RC_1 , 5 pour RC_2 et RC_3) sont d'abord effectués pour connaître l'excrétion basale des CA urinaires des rats utilisés, selon le protocole décrit plus haut. Puis tous les animaux

sont examinés en contention. La série suivante RC₄ est un peu différente, elle comporte également cinq dosages au repos mais la moitié des animaux de chaque souche est maintenue au repos et continue à uriner dans les cages à métabolisme en même temps que l'autre moitié subit la contention. Ce protocole permet d'obtenir des références contemporaines des contentions.

Les rats sont examinés en contention de la façon suivante :

1 - L'animal est disposé 3 heures consécutives dans une cage à contention introduite elle-même dans une cage à métabolisme pour le recueil des urines.

2 - Après ce temps, le rat quitte sa cage à contention mais demeure encore 21 h dans la cage à métabolisme. Les urines recueillies correspondent à une élimination de 24 heures dont trois heures de contention.

Six examens en contention sont répartis sur deux semaines :

- les quatre premiers examens correspondent à une contention relativement légère car les rats peuvent encore se retourner, non sans difficultés il est vrai.

- lors des deux derniers passages, la contention est rendue plus sévère en abaissant les tiges du plafond de la cage d'un cran (0,5 cm) de telle sorte que les rats ne puissent plus se retourner.

Les trois heures de contention ont été choisies à différents moments de la journée pour éviter l'influence éventuelle du nycthémère. Les rats sont mis en contention soit entre 9 h et 12 h, soit entre 12 h et 15 h, soit entre 19 h et 22 h.

Les animaux de la série RC₄ n'ont subi que quatre contentions sévères. Après la dernière contention, les rats sont décapités, le coeur et les surrénales prélevés immédiatement pour les extractions et dosages des CA.

b) chocs électriques

Deux séries expérimentales RS_1 et RS_2 ont été effectuées avec des protocoles un peu différents.

α - série RS_1 :

Dans un premier temps, on compare l'excrétion urinaire journalière des catécholamines des souches W_A et SD au repos. Pour cela, les animaux sont déposés dans des cages à métabolisme, à cinq reprises.

Après cette période, cinq nouveaux examens sont pratiqués. Sur les 40 rats, 20 animaux (10 de chaque souche) serviront de témoins et les 20 autres recevront des chocs électriques. Les chocs électriques sont délivrés au niveau du plancher métallique de la cage à métabolisme, de 17 h à 18 h 30, à raison d'un choc toutes les 10 s en moyenne. Il s'agit de chocs rectangulaires de 40 V durant 200 ms, délivrés par un neurostimulateur. L'urine est recueillie comme précédemment jusqu'au lendemain.

A la fin de la 5e séance de chocs électriques, l'urine n'est pas recueillie car les animaux témoins et stressés sont sacrifiés et congelés dans l'azote liquide.

On prélève ensuite le coeur, les surrénales et le cerveau pour les extractions et les dosages.

β - série RS_2 :

Trois souches sont utilisées : W_A , W_I et SD .

Comme précédemment, les cinq premiers recueils urinaires correspondent à l'excrétion de base. Pour les 4 recueils suivants, les douze animaux de chaque souche sont ensuite partagés en deux groupes de 6 témoins et de 6 stressés. Seuls ces derniers recevront des chocs

électriques au niveau des pattes. Il s'agit ici de chocs rectangulaires de 100 ms et de 1,6 mA, délivrés par un stimulateur programmable, à courant constant, selon un protocole utilisé par THIERRY et coll. (1968). 60 chocs, répartis en 6 salves de 2 s, sont produits par minute pendant des périodes de dix minutes. Suivent ensuite vingt minutes de repos, puis dix minutes de stimulation, vingt minutes de repos, etc... Les rats sont ainsi stimulés vingt minutes par heure pendant trois heures. Cinq séances de stimulation sont réparties sur trois semaines. A la fin de la 5e séance, l'urine n'est pas recueillie car les animaux témoins et stressés sont décapités.

Alors que le coeur et les surrénales, rapidement prélevés, sont congelés en vue des dosages ultérieurs, les cerveaux frais sont découpés en plusieurs parties, selon une technique décrite au chapitre III, et les neuromédiateurs dosés immédiatement.

II - MESURE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

1 - Etude des niveaux de repos

L'étude est d'abord réalisée sur les rats mâles Wistar WA et Sprague-Dawley. Trois séries expérimentales ont été réalisées.

Pour chaque série expérimentale, les animaux subissent trois passages successifs dans l'O.F. et des lots de rats présentant les réponses les plus caractéristiques sont constitués selon les modalités déjà décrites.

Deux groupes composés chacun de 5 animaux (de 250 à 300 g) ont été retenus pour la série 1.

Au cours de la série 2, des mesures de l'excrétion urinaire des CA ont précédé et suivi les deux séances d'enregistrement du rythme

cardiaque. Ces dernières, en effet, ont été réalisées sur les 2 groupes de 6 animaux de la série R₀ dont le poids variait, au moment des mesures, entre 350 et 400 g.

La série 3 a été réalisée avec deux groupes de 12 rats de 250 g environ.

Une quatrième série expérimentale (4) a permis de comparer les rats Wistar WA et WI. Les f_c de repos ont été enregistrées sur deux fois 10 rats de 200 g.

Quelques résultats partiels ont également été obtenus sur des rats Maudsley. Ils seront présentés au cours de la discussion.

Après mise en place des électrodes de détection, on attend huit jours avant toute expérimentation. A l'issue de ce délai, chaque rat est examiné deux à trois fois, à 24 h d'intervalle.

Au début de chaque séance, l'animal est relié au cardiofréquence-mètre par l'intermédiaire d'un câble souple. Puis il est laissé dans sa cage habituelle pendant un temps assez long, variant en moyenne de 30 à 60 minutes. De cette façon, on obtient son immobilité complète et un état somnolent qui se traduit par une valeur stable et relativement faible de la fréquence cardiaque. Cette valeur sera qualifiée de valeur de repos.

2 - Modification des niveaux de repos

Le protocole précédent est valable pour l'ensemble des séries expérimentales. A la suite de ces mesures de repos d'autres examens ont également été effectués.

a) modification due à la prise en main

Au cours de la série 1, le rat au repos est ensuite pris en main, puis placé dans l'O.F. où il demeure trois minutes avant d'être replacé

dans sa cage. L'enregistrement du rythme cardiaque a été poursuivi de façon continue, au cours des différentes phases de l'expérimentation. DENIMAL (1969) en a rapporté une description détaillée.

b) modification d'origine pharmacologique

La série 3 a pour objet d'étudier l'importance des contrôles sympathique et parasympathique chez les animaux de chaque souche. Pour cela, chaque rat subit quatre injections réparties sur deux jours. Après l'obtention du rythme cardiaque de repos, le rat est pris en main pour une première injection intrapéritonéale de liquide physiologique, puis replacé dans sa cage. On mesure alors le temps nécessaire pour que la f_c revienne à sa valeur de repos. On effectue ensuite l'injection d'un β bloquant (le propranolol, à raison de 8 mg/kg) et on enregistre le décours de la f_c pendant les 90 minutes qui suivent. Le lendemain, dans les mêmes conditions, deux autres injections sont réalisées sur le même animal. La première correspond à 1 mg/kg de sulfate d'atropine et la seconde, à la deuxième piqûre de contrôle de sérum physiologique.



C - RESULTATS

On abordera d'abord l'excrétion urinaire des catécholamines avant d'examiner leur teneur au niveau du coeur et des surrénales.

On rapportera ensuite les données obtenues à partir des enregistrements du rythme cardiaque.

I - EXCRETION D'ADRENALINE ET DE NORADRENALINE URINAIRES

Il faut distinguer l'excrétion de base correspondant à l'élimination quotidienne dans les conditions normales et les variations de cette excrétion sous l'influence d'une agression.

1 - Excrétion de base

Les résultats des différentes séries expérimentales sont reportés en annexe, sur les tableaux I, II et III. L'exposé de ces résultats comportera quatre points : excrétion d'adrénaline, excrétion de noradrénaline, influence du poids et influence de la diurèse sur ces excrétions.

a) excrétion d'adrénaline

α - comparaison des souches WA et SD :

Dès la première série expérimentale (R₀), on a constaté que le taux d'excrétion d'adrénaline du lot de rats S.D. émotionnellement

moins réactifs est constamment supérieur à celui du lot de rats W_A sauf dans un seul cas où il lui est égal (v. *figure 13*).

Les valeurs moyennes sont significativement différentes et les trois dosages de contrôle effectués deux mois après la série expérimentale principale confirme ces données. Il apparaît donc entre les deux lots une différence d'excrétion urinaire qui se maintient en dépit des modifications éventuelles qu'auraient pu entraîner l'expérimentation.

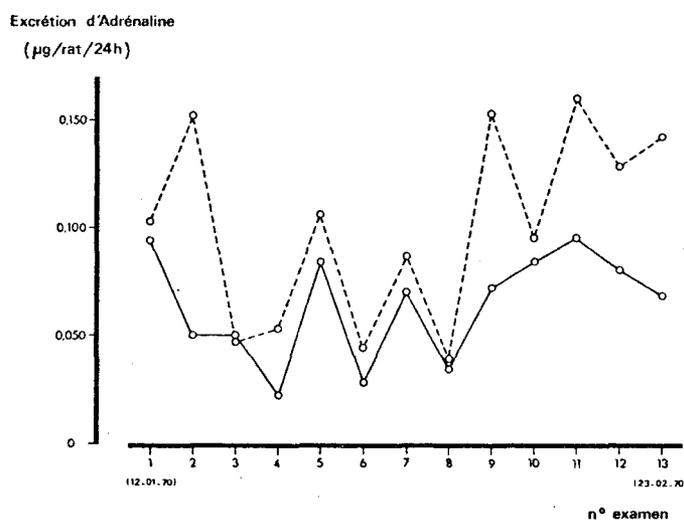


Figure 13

Excrétion urinaire d'adrénaline des rats W_A (traits pleins) et SD (pointillés), lors de la première série de mesures (R_0).

Chaque valeur correspond à la moyenne de six rats.

La figure 14 nous montre bien que la différence d'excrétion d'adrénaline se maintient lors des quatre séries expérimentales qui ont suivi. Cette différence est significative dans la plupart des séries. Il faut noter que la probabilité d'avoir une différence nulle

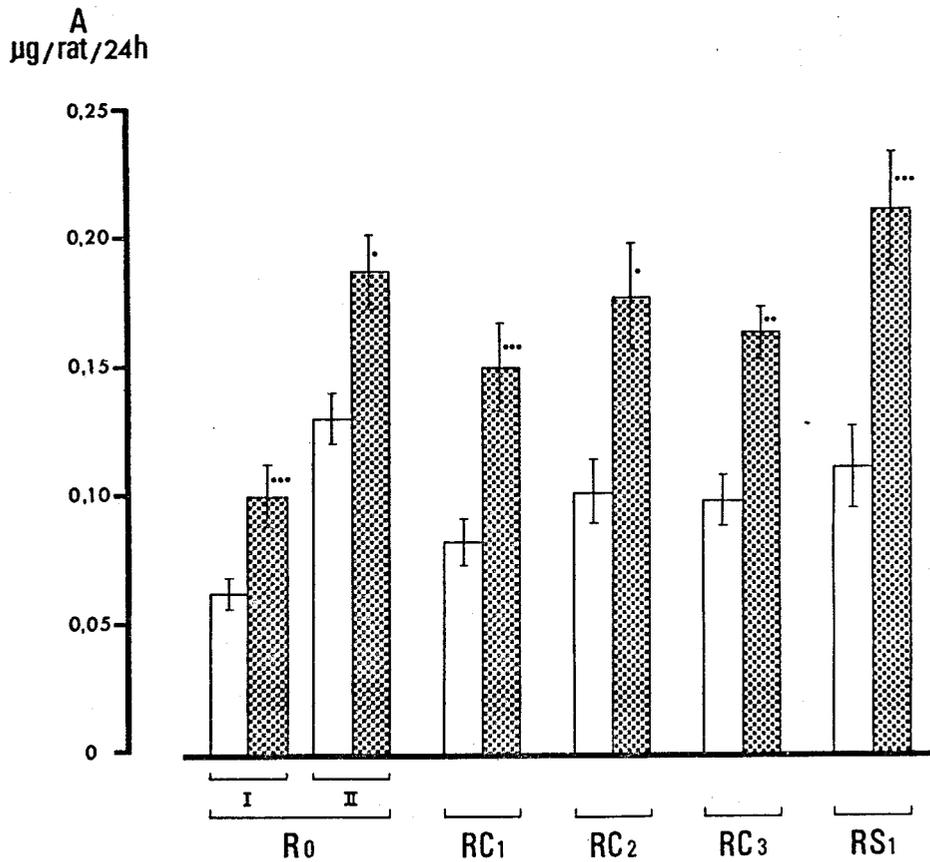


Figure 14

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline chez les rats WA (en blanc) et SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; ** $P < .02$; *** $P < .01$

augmente quand le nombre de mesures est moins important. C'est le cas des trois dosages de contrôle effectués pour la série R_0 et des 5 dosages de la série RC_2 . D'autre part la série RS_1 effectuée trois ans après les séries R_0 à RC_3 permet de conclure à la stabilité de cette différence même si les excrétions mesurées ont tendance à être plus élevées.

Une étude antérieure, portant sur les quatre premières séries, (BERNET, 1973), a montré enfin que les variations intra-individuelles sont identiques pour les deux souches puisque le calcul du coefficient de variation ($V = 100 \sigma/m$) est égal à 37 p.100 dans les deux cas.

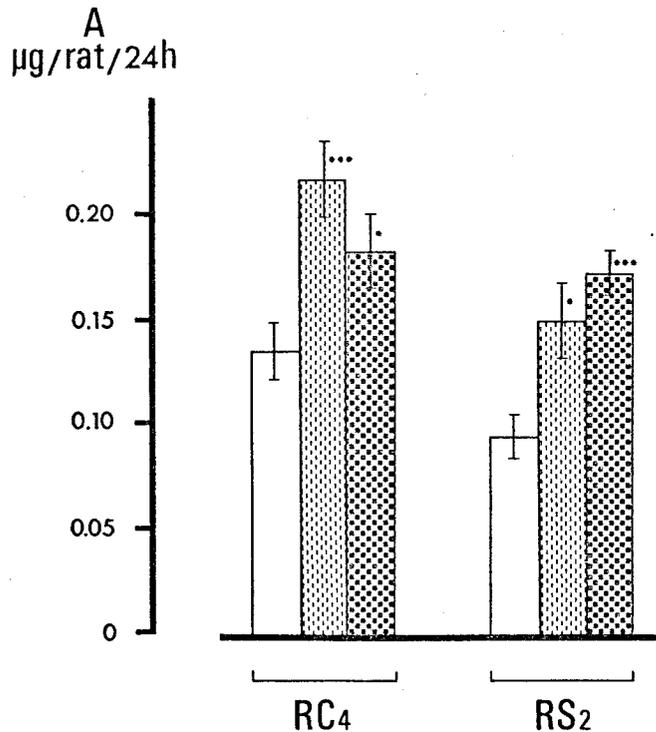


Figure 15

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline chez les rats W_A (en blanc), W_I (en gris clair) et SD (en gris foncé). Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne. * $P < .05$ et *** $P < .01$ par rapport à W_A .

β - comparaison des souches W_A , W_I et SD :

Au chapitre I, on a vu que les 2 souches Wistar W_A et W_I diffèrent dans leur comportement à l'open-field. Les rats W_I , déféquant significativement moins que les rats W_A , se rapprochent des rats SD et sont

donc considérés comme émotionnellement moins réactifs. La comparaison de l'excrétion urinaire d'adrénaline des rats de ces trois souches (*Figure 15*) aboutit à des rapprochements identiques. On constate, en effet, que les rats Wistar W_I moins réactifs présentent une excrétion d'adrénaline significativement plus élevée que les rats Wistar W_A .

Par contre, il n'existe pas de différence significative entre l'excrétion d'A des rats SD et W_I , alors que la différence se maintient significativement entre les rats SD et W_A : $P < .05$ pour RC_4 et $P < .01$ pour RS_2 .

γ - comparaison des souches MR et MNR :

Les rats Maudsley Reactive et Non Reactive appartiennent à des lignées pures, sélectionnées pour leur différence de réactivité émotionnelle dans l'open-field, à partir de parents communs d'origine Wistar. Les résultats de la figure 16 concernent deux séries expérimentales. La première série (M_1) a été réalisée chez des rats mâles et femelles de même âge (1 an) mais de poids différents. La seconde série (M_2), au contraire, a été réalisée avec des animaux dont les poids moyens sont voisins.

Encore une fois, on constate que les animaux qui défèquent le plus dans l'open-field (MR) présentent une excrétion d'adrénaline significativement plus faible que celle des rats MNR (*Figure 16*). Cette différence est nettement significative ($P < .01$) chez les mâles de la série M_2 . Elle l'est moins chez ceux de la 1ère série ($P < .05$). Par contre, elle ne l'est plus chez les femelles de cette même série. Cette absence de différence significative chez les rattes semble imputable à une plus grande variabilité intraindividuelle comme l'indique l'importance de l'écart-type. Cette variabilité est de 90 p.100 chez les femelles des deux lignées contre 35 p.100 chez les mâles MNR et 44 p.100 en moyenne chez les mâles MR. Il faut noter ainsi que les valeurs d'excrétion des rats de la série M_2 apparaissent plus

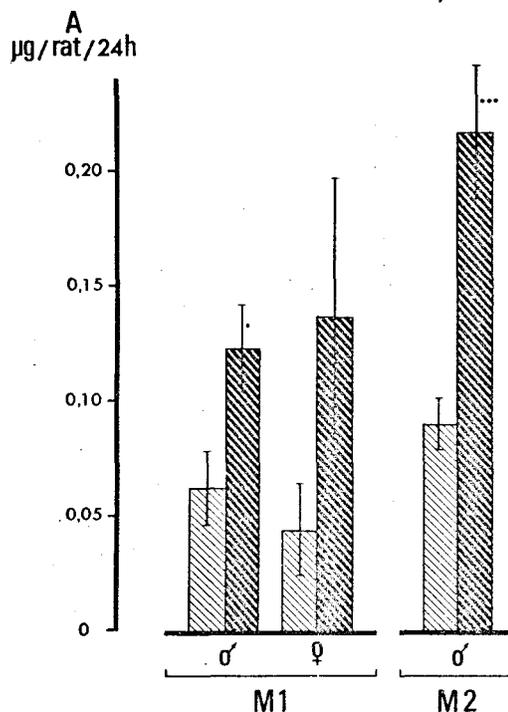


Figure 16

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline chez les rats MR (hachures fines) et MNR (hachures épaisses).

Chaque valeur est encadrée par + l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; *** $P < .001$

élevées que celles des rats de la série M_1 . Cette différence est due au temps de recueil de l'urine. Pour M_1 , il s'agit effectivement de 24 h, en M_2 , il s'agit en moyenne de 16 h. Les valeurs portées sur la figure correspondent donc à une extrapolation qui fausse probablement les données car l'excrétion d'adrénaline suit un rythme nyctéméral avec un maximum pendant la phase active (la nuit chez le rat). L'essentiel du recueil ayant été effectué la nuit, l'extrapolation à l'ensemble de la journée tend donc à surestimer les résultats.

b) excrétion de noradrénaline

α - comparaison des souches W_A et SD :

L'excrétion urinaire moyenne de NA des rats S.D. est constamment supérieure à celle des rats W_A (v. *figure 17*). Cette différence apparaît nettement au cours des séries RC_1 et RS_1 ($P < .01$) et de la série RC_3 ($P < .05$). L'absence de différence significative observée lors des séries R_0 et RC_2 est probablement imputable aux fluctuations importantes qui se font de façon indépendante pour chacun des lots.

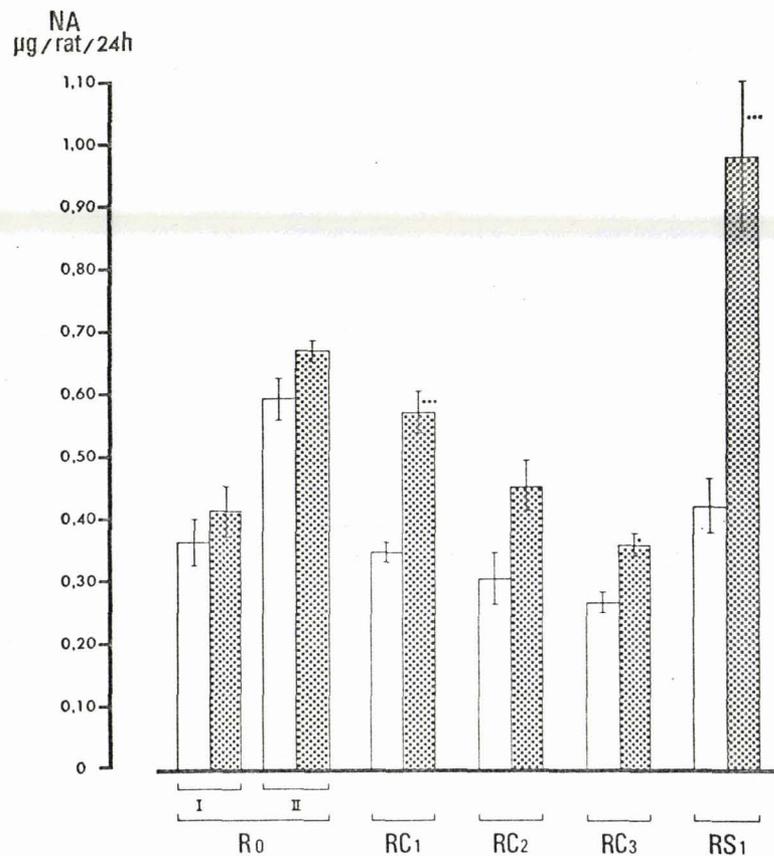


Figure 17

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de noradrénaline chez les rats W_A (en blanc) et SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; *** $P < .01$

C'est pourquoi, le fait que la différence d'excrétion de noradrénaline tende à être moins significative que celle concernant l'adrénaline nous a laissé supposer l'existence de variations intra-individuelles plus importantes dans l'excrétion de noradrénaline. En fait, il n'en est rien puisque le coefficient de variation est de 34 p.100 pour les rats W_A et 32 p.100 pour les autres rats, c'est-à-dire un peu inférieur à celui qui a été calculé pour l'adrénaline.

Il faut noter, par ailleurs, que le niveau d'excrétion urinaire de noradrénaline est toujours supérieur à celui d'adrénaline. L'étude du rapport des excrétions noradrénaline/adrénaline peut renseigner sur la prédominance plus ou moins grande d'une amine sur l'autre. Les moyennes des rapports et leur comparaison ne font pas apparaître de différences significatives entre les deux groupes d'animaux. En effet, les valeurs de ces moyennes sont de 5.19 pour les rats W_A et 4.66 pour les rats SD ($t = 0.89$).

B - comparaison des souches W_A , W_I et SD :

La différence d'excrétion de NA entre les souches W_A et SD est plus ou moins significative dans les deux séries ($P < .10$ dans la série RC_4 et $P < .05$ dans la série RS_2). Par contre, aucune différence significative n'apparaît entre les deux souches de rats Wistar, bien que les rats W_I manifestent une tendance à excréter davantage de NA. La comparaison entre les animaux SD et W_I permet de noter que l'excrétion urinaire de NA de ces derniers se maintient toujours inférieure à celle des rats SD. Si on compare les valeurs de repos obtenues avant les expériences de stimulation, on obtient une différence significative au seuil de .05 dans la série RS_2 et non significative dans la série RC_4 (*Figure 18*). La différence devient significative au seuil de .02 dans la série RS_2 en comparant les valeurs de repos des animaux témoins pendant toute l'expérimentation.

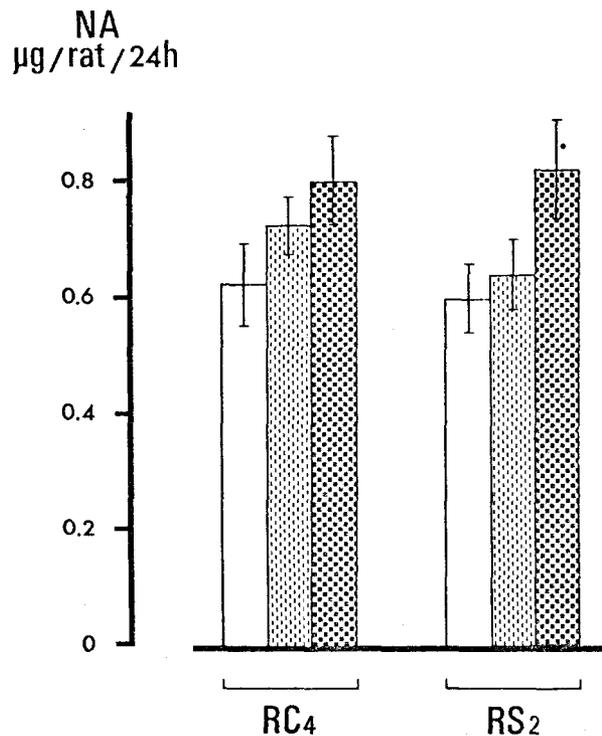


Figure 18

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de noradrénaline chez les rats W_A (en blanc), W_I (en gris clair), SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne

* $P < .05$ par rapport aux rats W_A et W_I

L'étude du rapport des excrétions NA/A pour ces deux séries est reportée au tableau 13.

On constate que les animaux de la souche W_I présentent un rapport des taux moyens d'excrétion de NA et d'A plus faible que celui des autres souches. La différence est significative entre W_I et W_A . En effet, on a vu que cette dernière excrétaient significativement moins d'A que l'autre souche alors que la différence d'excrétion de NA était beaucoup moins marquée. De même entre les souches W_I et SD ,

Souches	w_A	w_I	SD
NA/A	5.32	3.98	4.76
s	1.32	1.32	1.09
t	$t=2.95$ $P<.01$		
		$t=1.90$ $P<.10$	
	$t=1.37$ N.S.		

Tableau 13 : Comparaison des rapports de l'excrétion urinaire de NA sur l'excrétion urinaire d'A chez les rats w_A , w_I et SD.

la différence est relativement importante bien qu'on ne puisse pas la considérer comme significative. Entre ces deux souches, la différence la plus marquée existe non pas entre les excrétions d'A comme précédemment mais entre celle de NA. Enfin, l'absence de différence déjà notée entre w_A et SD est due au fait que les rats w_A excrètent à la fois moins d'A et de NA que les rats SD et dans les mêmes proportions.

γ - comparaison des souches MR et MNR :

Pour les deux séries M_1 et M_2 , chez les mâles comme chez les femelles, l'excrétion de NA est significativement plus élevée chez les MNR (Figure 19). Comme pour l'A on retrouve dans la série M_2 des valeurs élevées imputables probablement à la période de recueil.

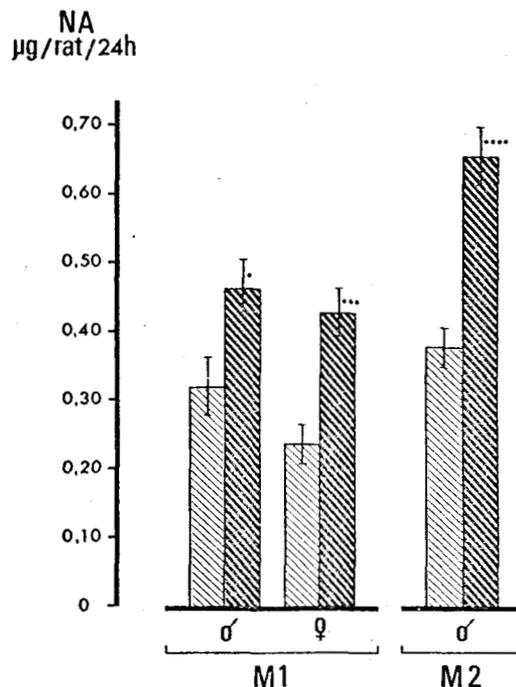


Figure 19

Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de noradrénaline chez les rats MR (hachures fines) et MNR (hachures épaisses).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; *** $P < .01$; **** $P < .001$

La prédominance de l'excrétion de NA est la même dans les 2 lignées puisque la comparaison des rapports NA/A ne met en évidence aucune différence significative (v. tableau 14).

Il faut rappeler toutefois que chez les femelles la moyenne ne porte que sur 5 valeurs et qu'il est donc difficile d'en tirer des conclusions.

	MR		MNR		t	P
	NA/A	s	NA/A	s		
♂	4.34	1.14	3.64	1.22	1.35	N.S.
♀	4.29	1.94	3.10	1.75	1.03	N.S.

Tableau 14 : Comparaison des rapports de l'excrétion urinaire de NA sur l'excrétion urinaire d'A chez les rats MR et MNR des deux sexes.

c) influence du poids

Les lots d'animaux utilisés ne présentent pas le même poids lors des différentes séries expérimentales. LEDUC (1961) a pu montrer qu'il y avait une corrélation entre l'excrétion urinaire des catécholamines et le poids des rats. Nous avons recherché une telle corrélation en utilisant les valeurs moyennes d'excrétion correspondant à quatre poids moyens différents d'animaux pour les souches les plus utilisées WA et SD au cours des quatre premières séries d'expérience. Le calcul du r de BRAVAIS-PEARSON nous montre qu'il existe une corrélation significative entre l'excrétion urinaire d'adrénaline et le poids des animaux, $r = .99$ pour les rats SD et $r = .94$ pour les rats WA, $P < .01$.

Par contre, la corrélation n'est significative qu'au seuil de .05 quand on compare le poids de ces mêmes animaux avec l'excrétion de noradrénaline ($r = .75$) pour les deux souches de rats. Sur la figure 20 on a représenté les droites de régression pour lesquelles x représente le poids du rat et y l'excrétion urinaire de la catécholamine considérée. On constate que les coefficients de régression pour une amine donnée sont pratiquement les mêmes pour les

deux souches, et sont comparables aux valeurs obtenues par LEDUC (1961). Dans l'équation des droites concernant l'adrénaline ($A = aP + b$), le coefficient a est de 0.00039 pour les rats SD, 0.00034 pour les rats W_A , valeurs voisines de celles indiquées par LEDUC (0.00047). Quant aux droites $NA = aP + b^*$, a égale 0.0015 pour les rats SD, 0.0016 pour les rats W_A et 0.0018 selon LEDUC.

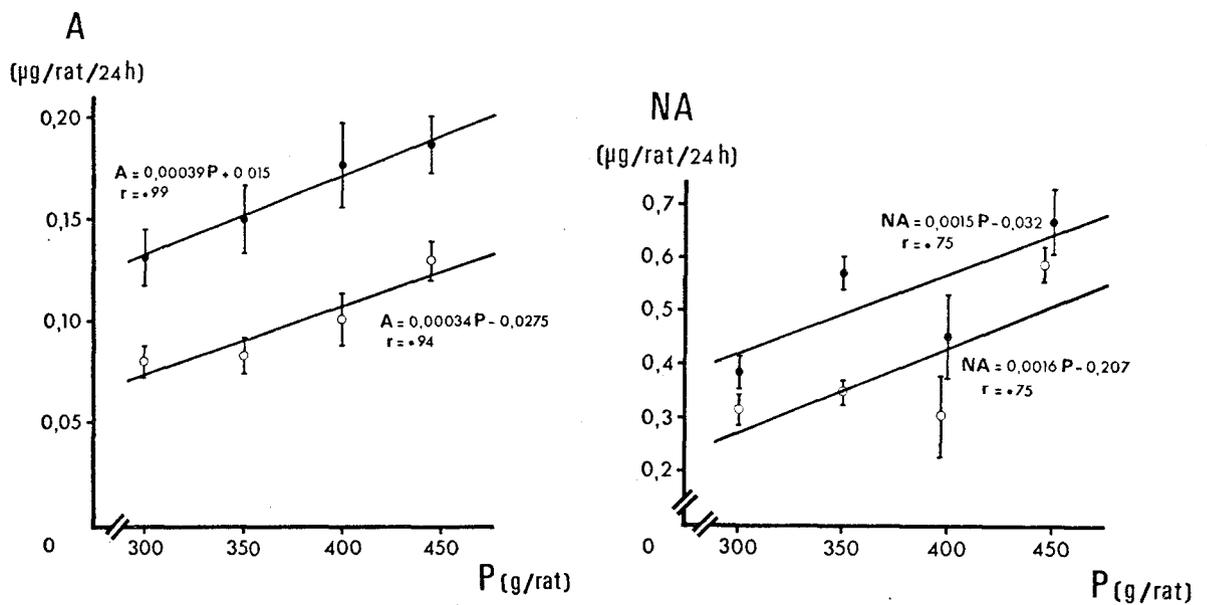


Figure 20

Excrétion urinaire d'adrénaline et de noradrénaline chez les rats SD (cercles pleins) et W_A (cercles évidés) en fonction du poids (P) des animaux.

Les variations annuelles des catécholamines mises en évidence par MONTAGU (1959) dans les organes, LEDUC (1961) dans l'urine, FUGAZZA (1963) dans le cerveau, ont pu interférer avec les variations

pondérales. Ces variations apparaissent surtout pour l'excrétion de noradrénaline et permettraient d'expliquer le manque de corrélation entre le poids du sujet et son excrétion urinaire de noradrénaline. Elles se font dans le même sens pour les deux souches. LEDUC avait déjà montré l'importance de ces fluctuations annuelles pour l'excrétion de la noradrénaline et FUGAZZA (1963) a mis l'accent sur la difficulté de superposer de telles variations au cycle des saisons.

d) influence de la diurèse

La comparaison des valeurs moyennes de la diurèse des rats W_A et SD (*tableaux 15 et 16*) ne permet pas de conclure à l'existence d'une quelconque différence entre ces deux souches. On constate, en effet, que le volume urinaire moyen journalier des rats SD est tantôt plus grand ou tantôt plus petit que celui des rats W_A . Par

	W_A		SD		P
	m	σ	m	σ	
R_0	7.29	1.69	9.58	1.78	<.001
RC_1	15.04	1.84	7.27	1.98	<.001
RC_2	5.50	1.95	15.12	1.57	<.001
RC_3	8.93	2.00	7.68	1.99	N.S.
RS_1	8.18	1.43	5.43	1.77	<.001

Tableau 15 : Valeurs moyennes de la diurèse exprimée en ml/rat/24 h au cours des séries expérimentales effectuées avec les souches W_A et SD.

contre, la diurèse des rats W_I apparaît toujours significativement plus élevée que celle des autres rats Wistar (W_A) et des rats SD.

	W_A		W_I		SD	
	m	σ	m	σ	m	σ
RC ₄	7.60	2.06	9.87	2.26	6.62	1.20
			$t = 2.72 \quad P < .02$			
			$t = 4.87 \quad P < .001$			
			$t = 1.57 \quad N.S.$			
RS ₂	4.31	0.59	11.52	2.67	6.27	1.55
			$t = 7.45 \quad P < .001$			
			$t = 4.81 \quad P < .001$			
			$t = 3.35 \quad P < .01$			

Tableau 16 : Valeurs moyennes de la diurèse exprimée en ml/rat/24 h au cours des deux séries expérimentales effectuées avec les souches W_A , W_I et SD .

Quant aux rats Maudsley, la différence soulignée par FEUER et BROADHURST (1962 b) se maintient puisque les rats MNR ont une émission d'eau et par conséquent d'urine plus faible que celle des rats MR (Tableau 17).

		MR		MNR		P
		m	σ	m	σ	
M ₁	♂	4.28	0.97	6.90	0.53	$t = 5.27 \quad P < .01$
	♀	3.84	0.61	8.44	1.86	$t = 5.25 \quad P < .01$
M ₂	♂	5.42	1.79	7.02	0.92	$t = 1.95 \quad P < .10$

Tableau 17 : Valeurs moyennes de la diurèse exprimée en ml/rat/24 h au cours des deux séries expérimentales effectuées avec les souches MR et MNR.



Au cours d'un travail antérieur (1973), on a recherché l'existence d'une éventuelle relation entre la diurèse et l'élimination urinaire des catécholamines. Le calcul du coefficient de corrélation r de BRAVAIS-PEARSON, effectué pour chacune des souches W_A et SD à partir des résultats des séries R_0 , RC_1 , RC_2 et RC_3 , ne permettait de conclure qu'à une faible corrélation entre l'excrétion d'A et le volume urinaire et seulement pour les rats SD ($r = .39$; $P < .05$). L'étude des séries suivantes puis l'ensemble des résultats ne permet pas de confirmer cette corrélation. Par contre un r de $-.27$, entre le volume urinaire et l'excrétion de NA, laisserait supposer l'existence d'une corrélation négative significative au seuil de $.05$ entre ces paramètres et chez ces mêmes animaux. Quant aux autres souches, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre le volume urinaire et l'excrétion d'A ou de NA.

En conclusion, l'étude de l'activité sympathico-surrénalienne chez plusieurs souches de rats albinos présentant des réactivités émotionnelles différentes nous amène à considérer que les rats les plus réactifs éliminent moins de catécholamines urinaires au repos.

Il nous paraissait difficile d'expliquer ces résultats sans expérimentations complémentaires. En effet, l'émotivité des animaux est évaluée dans une situation stressante pour eux alors que l'excrétion des catécholamines considérée jusqu'à présent correspond à des périodes de repos. C'est pourquoi, on a entrepris d'étudier l'influence d'une agression sur l'activité du système sympathique et de la médullosurrénale chez les trois souches de rats : W_A , W_I et SD .

2 - Influence d'une agression

a) contention

α - étude de l'ensemble des résultats :

Les résultats des quatre séries expérimentales sont reportés sur le tableau 18.

L'examen des moyennes générales pondérées en fonction du nombre d'animaux utilisés dans chaque série et calculées pour les quatre premières contentions, communes à toutes les séries, permettent de faire deux observations :

- Les trois souches de rats réagissent à la contention par une élimination urinaire d'adrénaline plus élevée. Celle-ci s'accompagne d'une excrétion accrue de NA pour les rats W_A et SD.

Une comparaison des valeurs moyennes d'excrétion, de repos et de contention, obtenues à chaque série expérimentale, a été effectuée en utilisant le test t de STUDENT-FISCHER dans le cas d'échantillons appariés, c'est-à-dire $t = \frac{m}{s\sqrt{N}}$. Dans ce rapport, m et s désignent respectivement la moyenne des différences (exprimées en valeur absolue ou en pourcentage) et son écart-type estimés sur l'échantillon des N différences. Dans le cas présent, N = 4 (quatre séries expérimentales) et on suppose que la différence est distribuée selon une loi normale. On note ainsi que l'excrétion urinaire des rats W_A et SD pour l'A seule subit une augmentation significative (P < .05 dans les deux cas).

- Les rats W_A , émotionnellement les plus réactifs, présentent une augmentation de l'excrétion urinaire des CA relativement plus marquée que celle des rats W_I et SD, moins réactifs, à la fois pour l'A et la NA. Mais l'étude des résultats, obtenus pour chaque série expérimentale, souligne la dispersion des résultats, en particulier pour l'excrétion de NA. Chez les rats W_A , l'augmentation d'A varie entre 22 et 54 p.100 et celle de NA entre 1 et 64 p.100. Chez les rats SD,

		W _A		SD		W _I	
		A	NA	A	NA	A	NA
Série RC ₁ 2 x 5	repos	0.083 ± 0.027	0.346 ± 0.068	0.151 ± 0.050	0.572 ± 0.093		
	contention	0.124* ± 0.048	0.568** ± 0.112	0.158 ± 0.036	0.611 ± 0.194		
	variation en p.100	+ 50	+ 64	+ 5	+ 7		
Série RC ₂ 2 x 5	repos	0.101 ± 0.023	0.305 ± 0.070	0.177 ± 0.037	0.454 ± 0.068		
	contention	0.122 ± 0.032	0.339 ± 0.082	0.245 ± 0.096	0.393 ± 0.040		
	variation en p.100	+ 22	+ 11	+ 38	- 13		
Série RC ₃ 2 x 5	repos	0.099 ± 0.019	0.266 ± 0.032	0.163 ± 0.019	0.358 ± 0.048		
	contention	0.124 ± 0.045	0.269 ± 0.040	0.219 ± 0.047	0.530 ± 0.057		
	variation en p.100	+ 24	+ 1	+ 34	+ 48		
Série RC ₄ 3 x 12	repos (témoins) 3 x 6	0.108 ± 0.062	0.566 ± 0.207	0.179 ± 0.063	0.924 ± 0.355	0.215 ± 0.021	0.927 ± 0.259
	contention 3 x 6	0.166 ± 0.022	0.799 ± 0.328	0.252 ± 0.098	1.253 ± 0.814	0.247 ± 0.081	0.921 ± 0.321
	variation en p.100	+ 54	+ 41	+ 43	+ 36	+ 15	- 0.5
Moyennes générales pondérées	repos	0.098 ± 0.010	0.380 ± 0.015	0.168 ± 0.012	0.594 ± 0.278	0.215 ± 0.021	0.927 ± 0.259
	contention (4)	0.134 ± 0.032	0.505 ± 0.093	0.215 ± 0.043	0.735 ± 0.210	0.247 ± 0.081	0.922 ± 0.321
	augmentation en p.100	+ 37* P<.05 t = 4.45	+ 33 N.S. t = 2.04	+ 28* P<.05 t = 3.51	+ 19 N.S. t = 1.41	+ 15 N.S. t = 0.768	- 0.5 N.S. t = 0.025

Tableau 18 : Influence de la contention au cours de quatre séries expérimentales sur l'excrétion urinaire de l'adrénaline (A) et de la noradrénaline (NA), exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$, chez deux souches de rats albinos (W_A) et (SD).

Les valeurs de repos correspondent aux moyennes de 5 à 8 mesures.

* P < .05

** P < .01



les variations oscillent entre 5 et 43 p.100 pour l'A et - 13 à + 48 p.100 pour la NA.

En fait, les moyennes effectuées à partir des valeurs de contention masquent la réalité car les réponses ne sont pas équivalentes à chaque passage. Si l'on étudie la période de contention en considérant chaque passage séparément, les modifications d'excrétion apparaissent mieux.

β - étude des contentions successives :

Ces résultats sont reportés dans le tableau 19. Rappelons que les valeurs moyennes d'excrétion d'A et de NA des rats WA et SD ont

	WA 21 rats		SD 21 rats		WI 6 rats	
	A	NA	A	NA	A	NA
Repos	0.098	0.380	0.168	0.591	0.215	0.927
1° contention	0.170**	0.514	0.273	0.655	0.360	0.927
2° contention	0.150	0.619	0.223	0.757	0.246	0.985
3° contention	0.097	0.392	0.155	0.516	0.208	0.498
4° contention	0.119	0.495	0.207	1.013	0.175	1.276
5° contention	0.111	0.348	0.190	0.520	-	-
6° contention	0.111	0.336	0.170	0.446	-	-

Tableau 19 : Valeurs de l'excrétion urinaire de l'adrénaline (A) et de la noradrénaline (NA) exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$ au cours d'épreuves de contention successives.

** P < .02

été obtenues à partir de quatre séries expérimentales (RC_1 à RC_4). Au cours des trois premières séries, six contentions ont été effectuées avec 3 x 5 rats de chaque souche. La dernière série (RC_4) a comporté quatre contentions effectuées sur les animaux W_A , SD et W_I (1 x 6 rats de chaque souche).

La comparaison des valeurs d'excrétion de repos à celles de chaque contention, en utilisant comme précédemment le t pour échantillons appariés, permet de souligner que la seule augmentation significative concerne l'excrétion urinaire d'A des rats W_A après la première contention, $t = 5.33$; $P < .02$.

Une étude identique a été réalisée sur les variations relatives d'excrétion exprimées en p.100 et présentées sur la figure 21.

Cette figure fait apparaître les points suivants :

1 - Seuls les rats W_A émotionnellement les plus réactifs répondent à cette situation de stress par une augmentation d'excrétion urinaire, à la fois d'adrénaline et de noradrénaline.

2 - Quelle que soit la souche, la réponse varie en fonction de la contention :

Pour l'excrétion urinaire d'A :

- la première contention provoque la plus forte augmentation pour les trois groupes de rats.

- les rats de réactivité émotionnelle différente présentent une habitude rapide et identique : à la troisième contention, l'excrétion d'A est revenue à sa valeur initiale, une légère remontée s'observera ensuite pour les rats W_A et SD.

- enfin, les rats W_A , les plus réactifs, présentent l'augmentation relative la plus marquée pour les deux premières contentions. Cependant, seule l'augmentation provoquée par la première contention est significative au seuil de .02 ($t = 5.63$).

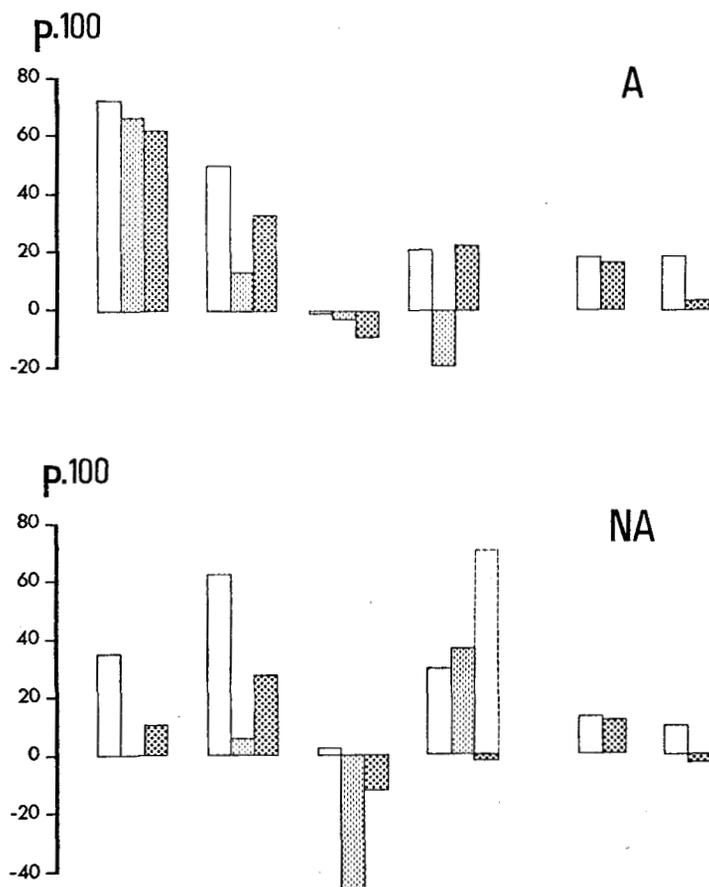


Figure 21

Valeurs moyennes de l'augmentation d'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) lors de six épreuves de contention pour 21 rats W_A (en blanc), 6 rats W_I (en gris clair) et 21 rats S_D (en gris foncé). L'augmentation est exprimée en p.100 de la valeur de repos.

Les deux dernières contentions concernent 15 rats W_A et 15 rats S_D .

L'augmentation de NA des rats S_D à la quatrième contention présente deux valeurs : en gris foncé la moyenne de 3 lots et en pointillé la moyenne de 4 lots. Une excrétion beaucoup plus élevée pour ce passage apparue pour le 4e lot tend à modifier la signification de la moyenne générale.



Pour l'excrétion urinaire de NA :

- aucune augmentation n'est significative, cependant, après les deux premières contentions, les rats W_A présentent comme pour l'A une réponse relative plus importante que celle des rats W_I et SD
- l'habituation apparaît moins nettement et les variations d'excrétion présentent des fluctuations qui semblent moins dépendre de l'ordre des passages dans les cages à contention.

b) les chocs électriques

α - étude de l'ensemble des résultats :

Les résultats des deux séries expérimentales et les moyennes générales sont reportés sur le tableau 20

		W_A		SD		W_I	
		A	NA	A	NA	A	NA
Série RS_1	témoins 2 x 10	0.120 ± 0.042	0.395 ± 0.116	0.211 ± 0.026	0.977 ± 0.103		
	stimulés 2 x 10	0.160 ± 0.070	0.450 ± 0.158	0.217 ± 0.073	0.818* ± 0.055		
	variation en p.100	+ 33	+ 15	+ 3	- 16		
Série RS_2	témoins 3 x 6	0.082 ± 0.006	0.464 ± 0.084	0.100 ± 0.022	0.638 ± 0.051	0.155 ± 0.034	0.458 ± 0.076
	stimulés 3 x 6	0.114 ± 0.028	0.507 ± 0.073	0.151 ± 0.052	0.593 ± 0.167	0.169 ± 0.054	0.594 ± 0.135
	variation en p.100	+ 40	+ 9	+ 51	- 7	+ 9	+ 30
Moyennes générales pondérées	témoins	0.106 ± 0.027	0.421 ± 0.065	0.170 ± 0.022	0.850 ± 0.065	0.155 ± 0.034	0.458 ± 0.076
	stimulés	0.143 ± 0.039	0.473 ± 0.113	0.193 ± 0.063	0.734 ± 0.095	0.169 ± 0.054	0.594 ± 0.135
	variation en p.100	+ 35 N.S.	+ 12.5 N.S.	+ 13.5 N.S.	- 13.6 N.S.	+ 9 N.S.	+ 30 N.S.

Tableau 20 : Influence des chocs électriques sur l'excrétion urinaire moyenne de l'adrénaline (A) et de la noradrénaline (NA), chez les rats de souche Wistar (W_A et W_I) et Sprague-Dawley (SD), au cours de deux séries expérimentales.

Chaque moyenne exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$ correspond à quatre mesures.

* $P < .05$

La comparaison des moyennes générales permet de noter que les chocs électriques comme la contention provoquent une augmentation de l'excrétion urinaire d'A chez tous les animaux et comme précédemment les rats W_A présentent la variation relative la plus élevée.

Les modifications d'excrétion urinaire de NA après les stimulations diffèrent selon les souches. Les rats SD présentent, lors des deux séries expérimentales, une diminution d'excrétion de NA alors que celle-ci tend à augmenter dans le même temps chez les rats Wistar. Cette augmentation s'avère plus marquée chez les rats W_I .

Mais l'examen des résultats dans l'ordre de passage sur les planchers électrifiés, apporte des informations complémentaires, indispensables à la compréhension des réactions des différents groupes d'animaux.

β - étude des passages successifs :

Ces résultats figurent au tableau 21. Ils permettent de calculer les variations d'excrétion en pourcentages. Ceux-ci apparaissent sur la figure 22.

	W_A 2 x 16 rats		SD 2 x 16 rats		W_I 2 x 6 rats	
	A	NA	A	NA	A	NA
Témoins	0.106	0.421	0.169	0.850	0.155	0.458
Stimulés 1	0.198	0.308	0.274	0.737	0.222	0.486
2	0.118	0.557	0.209	0.765	0.193	0.662
3	0.111	0.536	0.142	0.830	0.097	0.750
4	0.143	0.492	0.146	0.603	0.164	0.476

Tableau 21 : Excrétion urinaire de l'adrénaline (A), de la noradrénaline (NA), exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$, chez des animaux témoins et des rats ayant subi quatre épreuves de chocs électriques (stimulés).

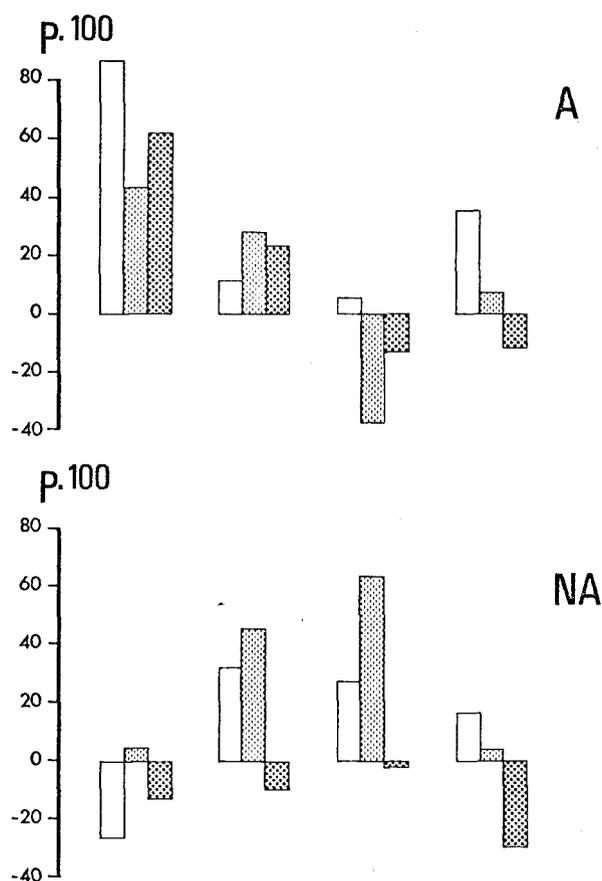


Figure 22

Variations d'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) lors de quatre épreuves de chocs électriques pour 16 rats WA (en blanc), 6 rats WI (en gris clair) et 16 rats SD (en gris foncé).

Chaque variation est exprimée en p.100 de la valeur des témoins.

L'examen de cette figure permet de noter les points suivants :

- l'excrétion urinaire d'A présente des variations semblables à celles observées antérieurement lors des contentions. En effet, les différents groupes d'animaux présentent une excrétion accrue après la première épreuve de chocs électriques. Cet accroissement s'atténue à la deuxième épreuve et la variation s'inverse même lors de la troi-

sième épreuve pour les rats W_I et SD. On retrouve donc le phénomène d'habituation déjà décrit.

D'autre part, l'agression de la première épreuve apparaissant comme la plus efficace, on note une fois encore une réponse plus marquée des rats W_A.

- l'excrétion urinaire de NA présente des fluctuations plus difficilement interprétables. A la première épreuve, les différents groupes ne présentent pas d'augmentation, par contre, à partir de la 2e épreuve les rats Wistar W_I et W_A tendent à augmenter leur excrétion urinaire de NA alors que celle des rats SD reste voisine ou inférieure à l'excrétion des témoins.

Chez les rats W_I les variations d'excrétion de chaque amine ont tendance à s'effectuer en sens inverse.

Pour conclure cette première partie concernant l'excrétion urinaire des CA, au repos et après une agression, chez des rats de réactivité émotionnelle différente, on peut dégager les points essentiels.

Au repos, qu'il s'agisse de rats de souches différentes, ou de même souche, mais d'origines différentes, ou enfin d'animaux sélectionnés génétiquement à partir de parents communs, on note que les animaux considérés comme émotionnellement les plus réactifs excrètent moins de CA urinaires, en particulier moins d'adrénaline.

Après une agression répétée, la réponse adrénalinique, pour les différents groupes, est toujours supérieure lors du premier stress. Et celle des rats les plus réactifs apparaît toujours la plus marquée. L'habituation présente ensuite le même décours.

La réponse noradrénalinique, plus complexe, apparaît liée à d'autres facteurs qui seront discutés à la fin du chapitre.

II - TENEUR DU COEUR ET DES SURRENALES EN A ET EN NA

Pour compléter les données obtenues à partir des taux urinaires il paraissait souhaitable d'explorer d'une part l'organe principal de synthèse de l'A : la médullo-surrénale et d'autre part, un effecteur du système sympathique, le coeur, dont l'étude de son activité sera abordée au cours de la troisième partie de ce chapitre.

Comme précédemment, on comparera les valeurs recueillies dans les différentes souches au repos et après une agression.

1 - Les surrénales

a) comparaison des souches W_A et SD

Cette comparaison a été faite au cours de la série expérimentale RS_1 (Figure 23).

- *au repos :*

Les poids des surrénales sont identiques : $53.44 \text{ mg} \pm 1.66$ pour les rats W_A et $54.64 \text{ mg} \pm 2.07$ pour les rats SD dont la teneur en CA est la plus élevée. Seul le taux d'adrénaline est significativement différent.

- *après les chocs électriques :*

Le poids des surrénales a tendance à s'accroître de 10 p.100 environ. Le taux d'A diminue dans les deux souches de façon non significative. Cette diminution est en fait imputable à l'augmentation de poids des surrénales car en valeur absolue le taux d'A n'a pas baissé. L'absence de différence significative entre les rats témoins et stimulés nous autorise à regrouper les résultats pour comparer les souches (Figure 23 b). La teneur surrénalienne en A des rats SD est significativement plus élevée.

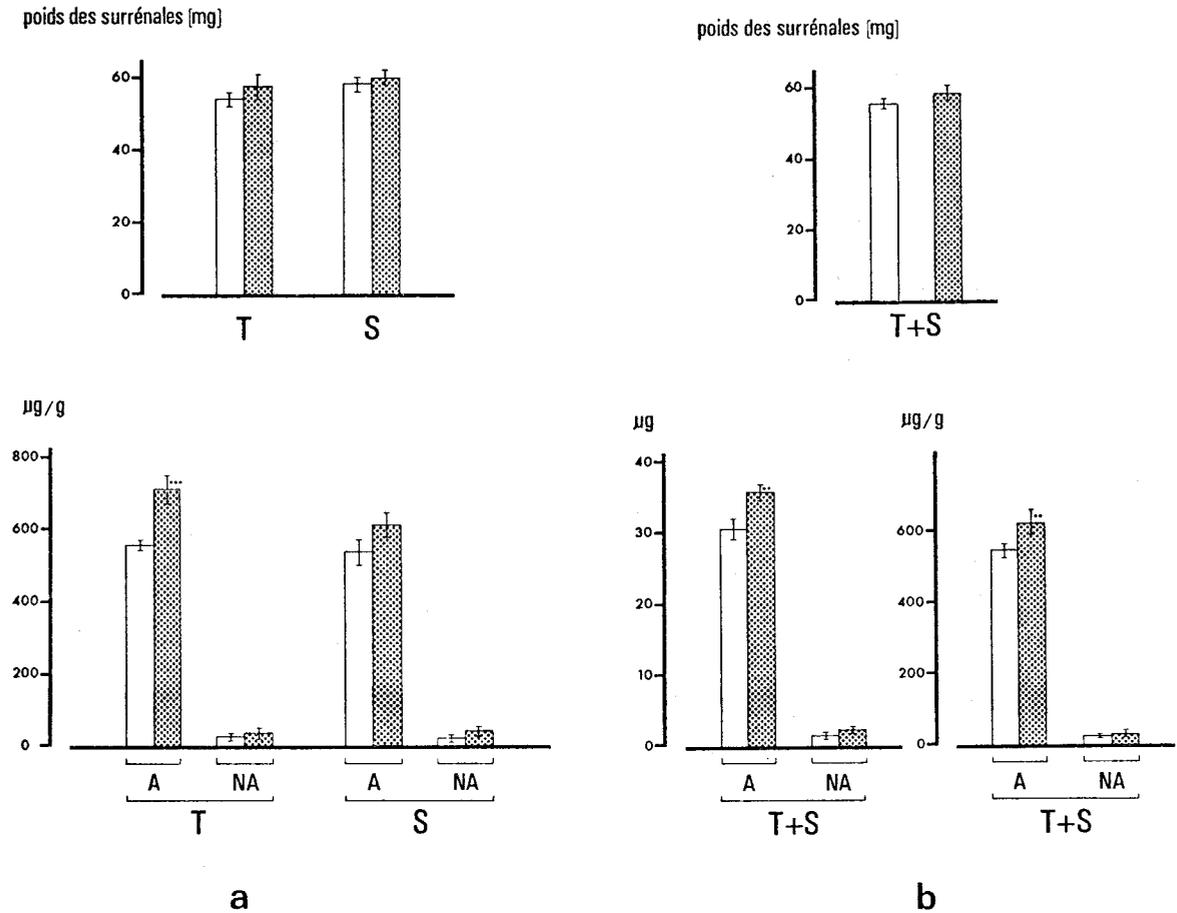


Figure 23

Série RS₁. a - Effets des chocs électriques sur le poids des surrénales (en mg) et sur leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA).

T : deux lots de rats témoins : 10 rats W_A (en blanc),
10 rats SD (en gris foncé)

S : deux lots de rats stimulés : 10 rats W_A (en blanc)
10 rats SD (en gris foncé)

b - Comparaison du poids des surrénales (en mg) et de leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA) exprimé en valeur absolue (en µg) ou par rapport à leur poids (en µg/g) entre les 20 rats W_A (en blanc) et les 20 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

** P < .02 ; *** P < .01



b) comparaison des souches W_A , W_I et SD

Cette comparaison a été faite au cours des séries expérimentales RS_2 et RC_4 (Figures 24 et 25). Qu'il s'agisse de l'une ou l'autre des

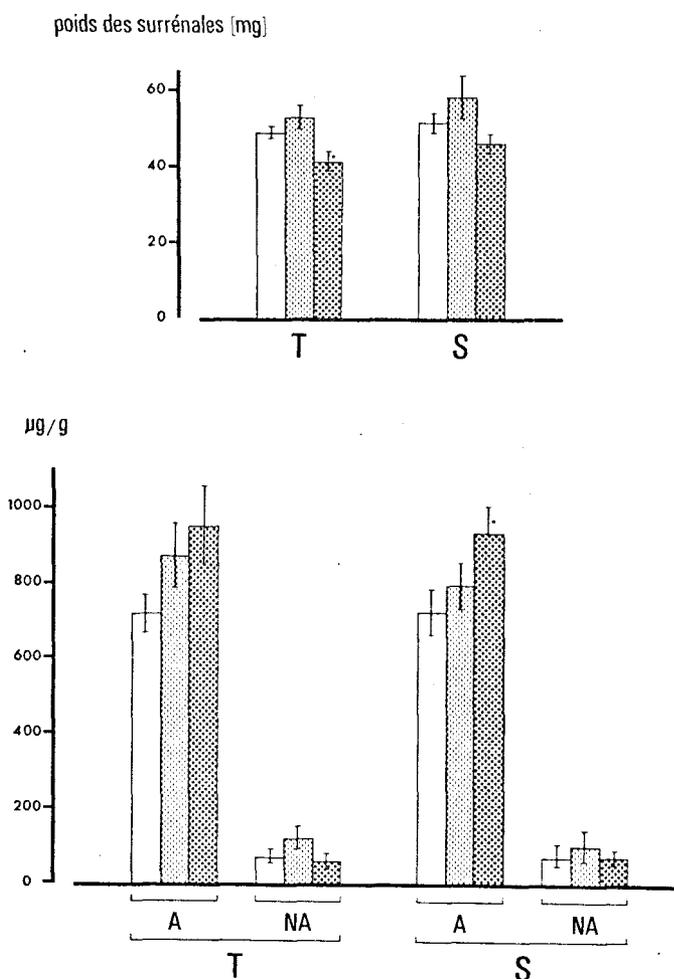


Figure 24

Série RS_2 . Effets des chocs électriques sur le poids des surrénales (en mg) et sur leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA).

T : trois lots de rats témoins : 6 rats W_A (en blanc),

6 rats W_I (en gris clair), 6 rats SD (en gris foncé)

S : trois lots de rats stimulés : 6 rats W_A (en blanc),

6 rats W_I (en gris clair), 6 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$ entre SD et W_I pour le poids des surrénales et entre SD et W_A pour la teneur en adrénaline.



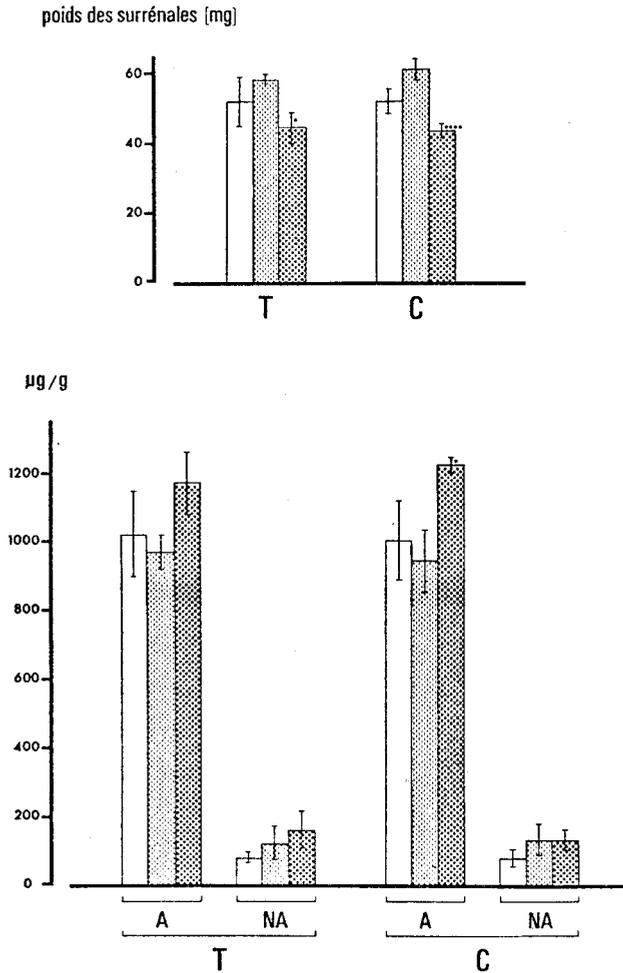


Figure 25

Série RC₄. Effets de la contention sur le poids des surrénales (en mg) et sur leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA).

T : trois lots de rats témoins : 6 rats W_A (en blanc), 6 rats W_I (en gris clair), 6 rats SD (en gris foncé)

C : trois lots de rats en contention : 6 rats W_A (en blanc), 6 rats W_I (en gris clair), 6 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* P < .05 entre SD et W_I ; **** P < .001 entre SD et W_I.



séries, aucune modification significative du poids des surrénales ou de leur contenu en CA n'a pu être observée après les chocs électriques ou les contentions. C'est pourquoi, on considèrera l'ensemble des résultats comme des valeurs de base.

α - série RS_2 (Figure 26) :

Le poids moyen des surrénales des rats SD est significativement plus bas que celui des rats Wistar qu'il s'agisse des animaux W_A ($< .02$) ou W_I ($< .01$). Par contre, on n'observe pas de différence significative entre les rats Wistar bien que les surrénales des rats W_I présentent un poids moyen un peu plus élevé que celui des rats W_A .

Le contenu des surrénales rapporté au poids confirme la différence observée dans la série RS_1 entre les rats W_A et SD. Ces derniers présentant une concentration plus forte ($P < .01$) en A surrénalienne. De la même façon, les surrénales des rats W_I contiennent davantage d'A ($P < .10$) que celles des rats W_A . Cette différence est hautement significative ($P < .001$) quand on considère le contenu des surrénales en valeur absolue. La quantité en NA présente une tendance à être également plus forte ($P < .10$).

β - série RC_4 (Figure 27) :

Avant d'examiner les résultats de cette série expérimentale, il faut noter que commencée en Octobre, elle dût être interrompue pour des raisons techniques pendant plus de 2 mois. Au début, les rats des trois souches pesaient sensiblement le même poids moyen, 270 g pour les SD, 258 g pour les W_I et 278 g pour les W_A , après les recueils urinaires de repos situés entre les 8 et 21 Octobre. Ces poids corporels étaient devenus 312,50 pour les SD, 282 g pour les W_I et 321 g pour les W_A . Les contentions furent exécutées plus tard pour remplacer les chocs électriques initialement prévus et les organes furent prélevés entre le 22 Janvier et le 6 Février. Les animaux avaient grossi de façon identique pour les rats SD et W_I

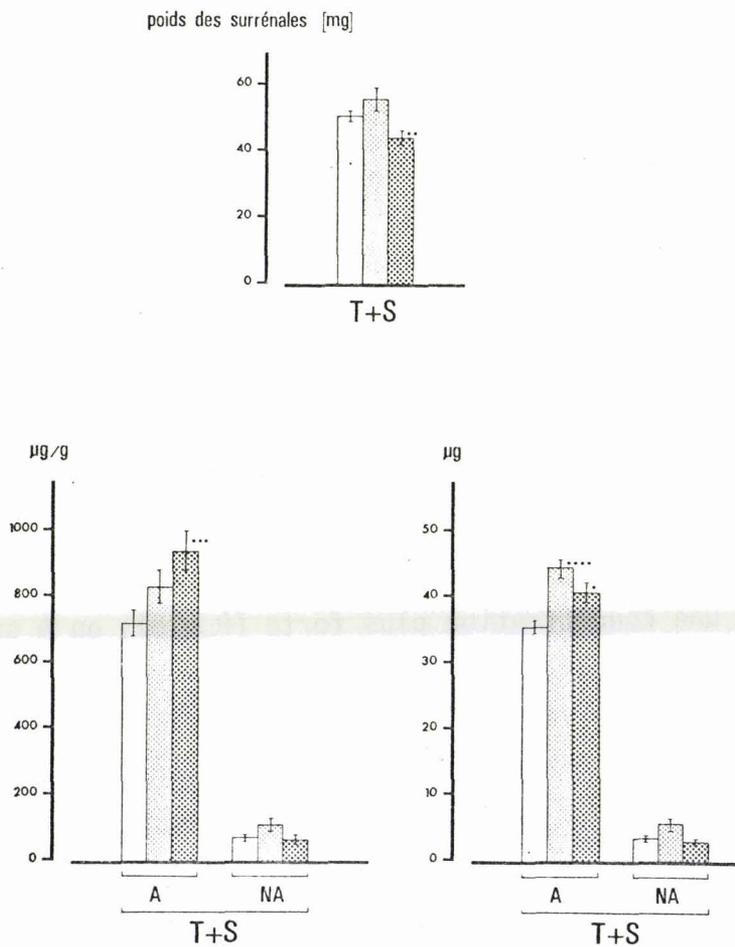


Figure 26

Série RS₂. Comparaison du poids des surrénales (en mg) et de leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA) exprimé par rapport à leur poids (en µg/g) ou en valeur absolue (en µg) entre les 12 rats W_A (en blanc), les 12 rats W_I (en gris clair) et les 12 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$ entre SD et W_A ; ** $P < .02$ entre SD et W_A,
 $P < .01$ entre SD et W_I ; *** $P < .01$ entre SD et W_A ;
 **** $P < .001$ entre W_I et W_A.



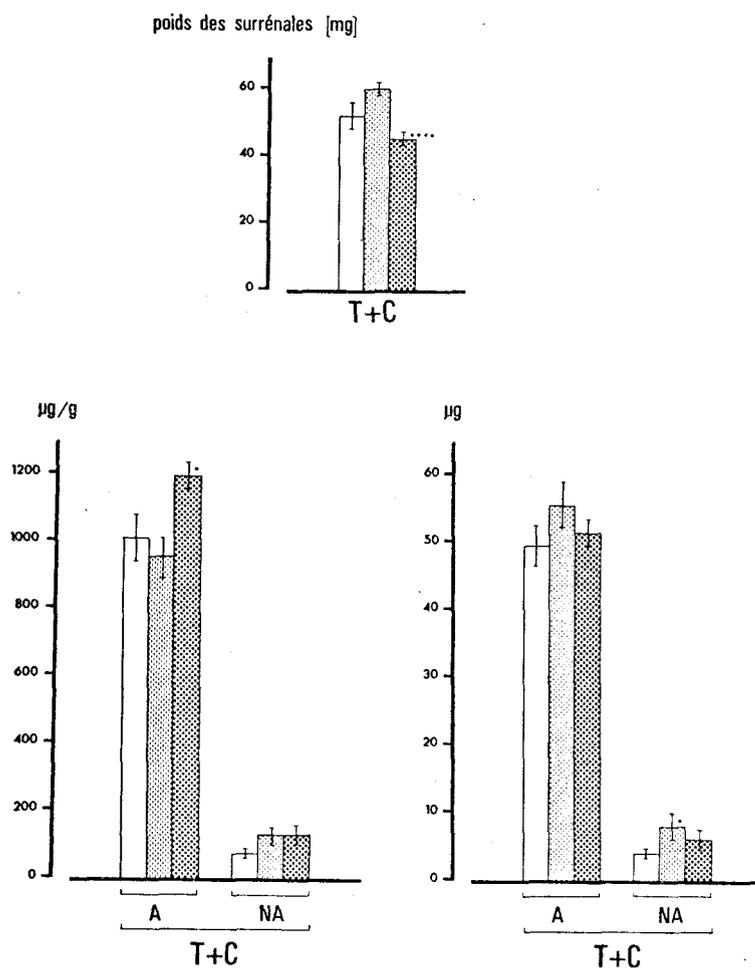


Figure 27

Série R_C₄. Comparaison du poids des surrénales (en mg) et de leur contenu en adrénaline (A) et noradrénaline (NA) exprimé par rapport à leur poids (en µg/g), ou en valeur absolue (en µg) entre les 12 rats W_A (en blanc), les 12 rats W_I (en gris clair) et les 12 rats S_D (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; **** $P < .001$



et atteignaient respectivement 417 g et 419,5 g. Par contre, les rats W_A présentaient de grandes variations de poids situées entre 414 g et 683 g. Leur poids moyen était alors nettement supérieur à celui des autres souches puisqu'il atteignait 544 g. Sachant cela, examinons les résultats de la série RC_4 . On constate que le poids moyen des surrénales des rats SD est significativement plus bas que celui des rats W_A et W_I ($P < .001$). Par contre, on n'observe pas de différence significative entre les rats Wistar bien que les surrénales des rats W_I présentent un poids moyen plus élevé que celui des rats W_A . Il faut noter cependant que si on tient compte du poids corporel en rapportant les poids des surrénales à 100 g de poids du corps, on obtient un quotient de 14,36 ($\sigma = 1.40$) pour les animaux W_I significativement plus élevé ($P < .001$) que celui des rats SD égale à 10.48 ($\sigma = 1.47$) ou que celui des rats W_A égale à 9.45 ($\sigma = 2.06$). Ceci souligne la tendance déjà observée des rats W_I à posséder de plus grosses surrénales.

Le contenu des surrénales rapportées à leur poids confirme la différence observée dans les séries RS_1 et RS_2 entre les rats W_I et SD. Ces derniers, présentant une concentration plus forte en A surrénalienne ($P < .05$). Entre les rats W_A et W_I on n'observe pas de différences mais quand on connaît leur différence de poids corporel on peut penser que à poids corporel égal, les rats W_I présenteront davantage d'A et de NA dans des surrénales plus grosses. C'est ce qui avait été noté dans la série expérimentale précédente.

2 - Le coeur

a) comparaison des souches W_A et SD

Cette comparaison a été faite au cours de la série expérimentale RS_1 (Figure 28).

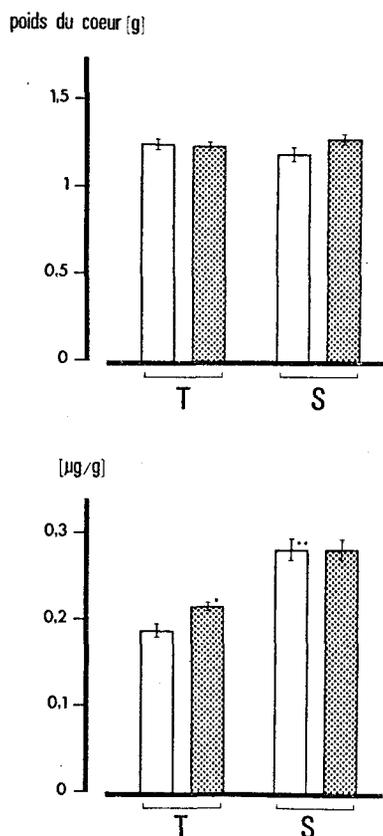


Figure 28

Série RS₁. Comparaison du poids du coeur (en g) et de son contenu en adrénaline et noradrénaline (en µg/g) entre 20 rats témoins (T) dont 10 rats W_A (en blanc) et 10 rats SD (en gris foncé) et 20 rats stimulés (S) dont 10 rats W_A (en blanc) et 10 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$ entre les deux souches de rats témoins

** $P < .02$ entre les rats W_A témoins et stimulés.

α - au repos :

Les poids sont les mêmes pour les deux souches (en valeur absolue, ou rapportés aux 100 g du poids corporel : 0.39 pour W_A et 0.38 pour SD).

Le taux de NA des rats SD est significativement plus élevé ($P = .05$).

β - après les chocs électriques :

Le taux de NA augmente dans les deux souches. La différence observée au repos disparaît. La quantité de NA augmente davantage et significativement dans le coeur des rats W_A ($P < .02$).

b) comparaison des souches W_A , W_I et SD

Cette comparaison a été faite au cours des séries expérimentales RS_2 et RC_4 (Figures 29 et 30).

Qu'il s'agisse de l'une ou l'autre des séries, aucune modification significative du poids du coeur ou de son contenu en NA n'a pu être observées après les chocs électriques ou les contentions. C'est pourquoi, il nous a paru possible de rassembler dans chaque série expérimentale les résultats des animaux témoins et stressés pour comparer les souches.

α - série RS_2 :

On constate que les rats Wistar W_I présentent un coeur significativement ($P < .001$) plus léger donc plus petit que celui des rats des deux autres souches. De la même façon, le quotient du poids du coeur sur 100 g de poids corporel est significativement plus bas chez les rats W_I (0.236 contre 0.283 chez les rats W_A et 0.278 chez les rats SD).

La teneur moyenne en NA est la même pour les animaux des trois souches.

β - série RC_4 :

Comme précédemment, les rats Wistar W_I présentent un coeur significativement ($P < .001$) plus petit que celui des rats des autres

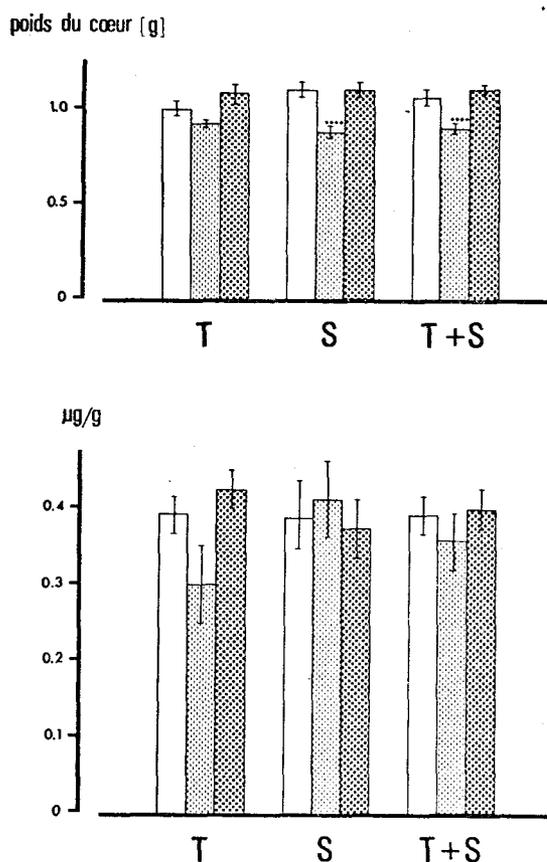


Figure 29

Série RS₂. Comparaison du poids du coeur (en g) et de son contenu en noradrénaline (en µg/g) entre des rats W_A (en blanc), W_T (en gris clair) et SD (en gris foncé) témoins (T), stimulés (S) ou regroupés par souche (T + S).

Les rats témoins, comme les rats stimulés, correspondent à des groupes de six animaux par souche.

Les moyennes pour l'ensemble des rats de chaque souche sont donc calculées sur douze valeurs.

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

**** P < .001

souches. D'autre part, les rats W_A présentent un coeur significativement (P < .001) plus lourd que celui des rats SD. Il faut cependant se rappeler que les rats W_A de cette série sont plus lourds que les autres et si l'on

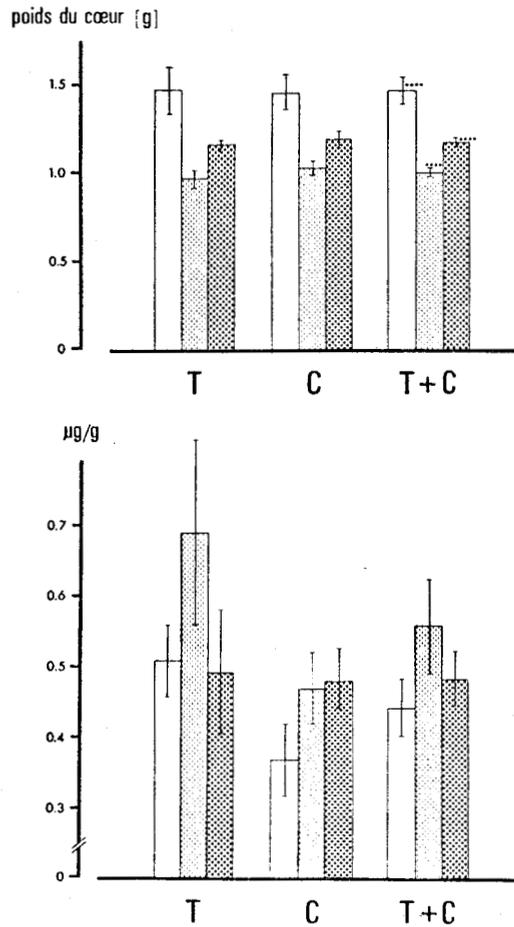


Figure 30

Série RC₄. Comparaison du poids du cœur (en g) et de son contenu en noradrénaline (en µg/g) entre des rats W_A (en blanc), W_I (en gris clair) et SD (en gris foncé) témoins (T), après contention (C) ou regroupés par souche (T + C).

Les rats témoins comme les rats ayant subi des contentions sont au nombre de six par souche. Les moyennes pour l'ensemble des rats de chaque souche sont donc calculées sur douze valeurs.

Chaque valeur est encadrée par ± l'écart-type de la moyenne.

**** P < .001



rapporte leur poids du coeur à 100 g de leur poids corporel ; la valeur du quotient est la même pour eux que pour les rats SD (respectivement 0.269 et 0.284). Par ailleurs, ce quotient est toujours significativement plus faible pour les rats W_I (= 0.240 ; P <.001).

Si la teneur moyenne en NA n'est pas significativement différente entre les souches, on observe pourtant une tendance marquée chez les rats W_I à présenter une teneur plus élevée en NA cardiaque.

D'autre part, si la contention n'a pas provoqué de variation statistiquement significative, il faut pourtant noter chez les rats Wistar qui l'ont subie un taux moyen de NA dans le coeur plus faible, de 30 p.100 environ, que celui des témoins.

En conclusion, l'étude des teneurs en CA surrénaliennes a permis de montrer que l'excrétion des CA urinaires, plus faible chez les rats W_A, était associée à un taux plus bas d'adrénaline au niveau de la médullo-surrénale. Ces données plaident en faveur d'une activité adrèno-sympathique de repos relativement faible chez ces animaux émotionnellement réactifs. Si les dosages de NA cardiaque n'ont pas permis d'observer de différence en rapport avec cette hypothèse, l'étude du rythme cardiaque, par contre, qui donne une meilleure image de l'activité cardiaque, devrait nous permettre de la vérifier.

III - FREQUENCE CARDIAQUE

On rapportera d'abord les valeurs moyennes du rythme cardiaque obtenues au cours de l'étude des niveaux de repos en fonction de la réactivité émotionnelle. Puis, on examinera les modifications de ce rythme pour chacune des souches au cours de la prise en main d'une part et au cours des différentes injections d'autre part.

1 - Valeurs de repos

Les résultats, présentés ici, concernent la période de repos, d'une durée de deux minutes et considérée à partir du moment où un état somnolent est établi depuis cinq minutes.

Les valeurs moyennes de repos pour les quatre séries sont rapportées sur le tableau IV (en annexe) et la figure 31.

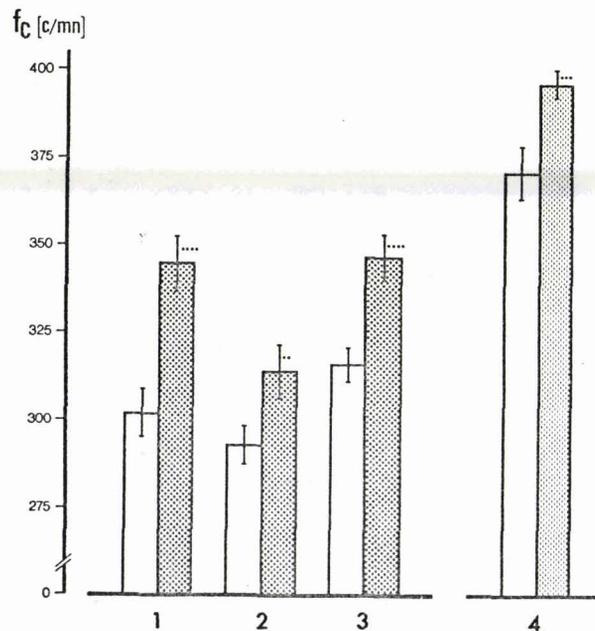


Figure 31

Valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de repos, déterminées au cours de quatre séries expérimentales sur des rats de souche WA (en blanc), SD (en gris foncé) et WJ (en gris clair).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

** P < .02 ; *** P < .01 et **** P < .001

On constate que les rats W_A , émotionnellement les plus réactifs, présentent une fréquence cardiaque de repos qui se maintient, au cours des différentes séries expérimentales, à un niveau significativement plus bas que celui des rats SD peu émotifs selon HALL. La même différence s'observe entre les deux lots de rats Wistar W_A et W_I . Ces derniers qui défèquent moins dans l'O.F. possèdent comme les rats SD une f_C de repos plus élevée que celle des rats W_A .

2 - Modification des niveaux de repos

a) influence de la prise en main

Les deux enregistrements, reportés sur la figure 32-A correspondent aux tracés de fréquence cardiaque avant, pendant et tout de suite après la prise en main d'un animal de chaque lot. On constate que, chez l'animal du groupe SD, la fréquence cardiaque de repos, plus élevée, présente une élévation relativement moins importante. En moyenne, ainsi que le montre la figure 32-B, les élévations de f_C pour les lots SD et W_A sont respectivement de 16,1 p.100 ($s = 6.6$) et 30,2 p.100 ($s = 5.0$). La différence est significative au seuil de .001 ($t = 5.71$).

b) étude de l'importance des contrôles parasympathique et sympathique

Les injections de contrôle de sérum physiologique nous ont permis de constater que l'élévation de f_C consécutive à la prise en main et à la piqûre disparaît en moyenne dix à quinze minutes après celle-ci. Par conséquent, on peut penser que les écarts qui existent entre la f_C de repos et la f_C enregistrée 15 mn après l'injection de chaque drogue est essentiellement imputable à leur action pharmacologique.

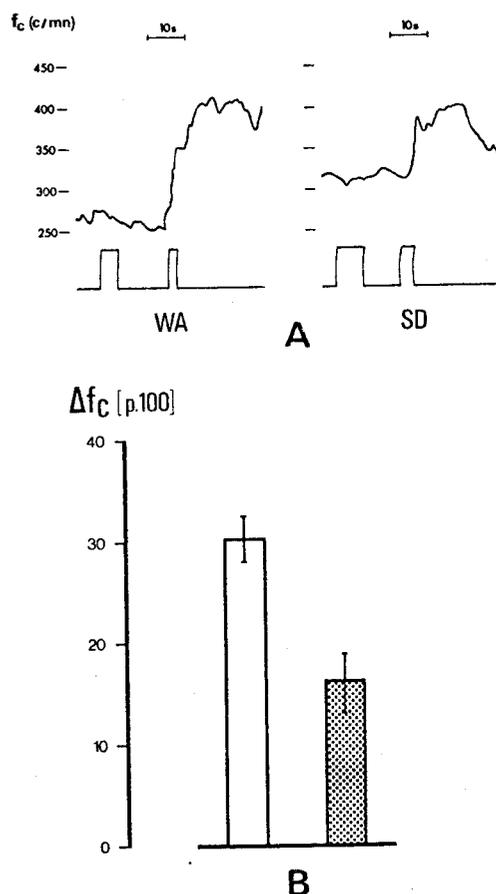


Figure 32

A - Enregistrements continus de la fréquence cardiaque recueillis sur un animal du groupe WA et sur un animal du groupe SD lors de la prise en main et de la mise dans un environnement inhabituel ("open-field").

Le tracé supérieur est celui de la valeur instantanée de la fréquence cardiaque. Sur le tracé inférieur, le premier toppage indique l'ouverture de la cage et le second la prise en main de l'animal dont la durée est indiquée par la largeur du créneau.

B - Valeurs moyennes de l'augmentation de fréquence cardiaque consécutive à la prise en main des animaux des lots WA (en blanc) et SD (en gris). Δf_c correspond à l'élévation maximale de la fréquence cardiaque exprimée en p.100 de la valeur de repos.

De part et d'autre de chaque moyenne, on a porté la valeur de son écart-type.

Ces écarts sont reportés sur la figure 33. Le sulfate d'atropine par son action vagolytique provoque une élévation de la f_c . Cette

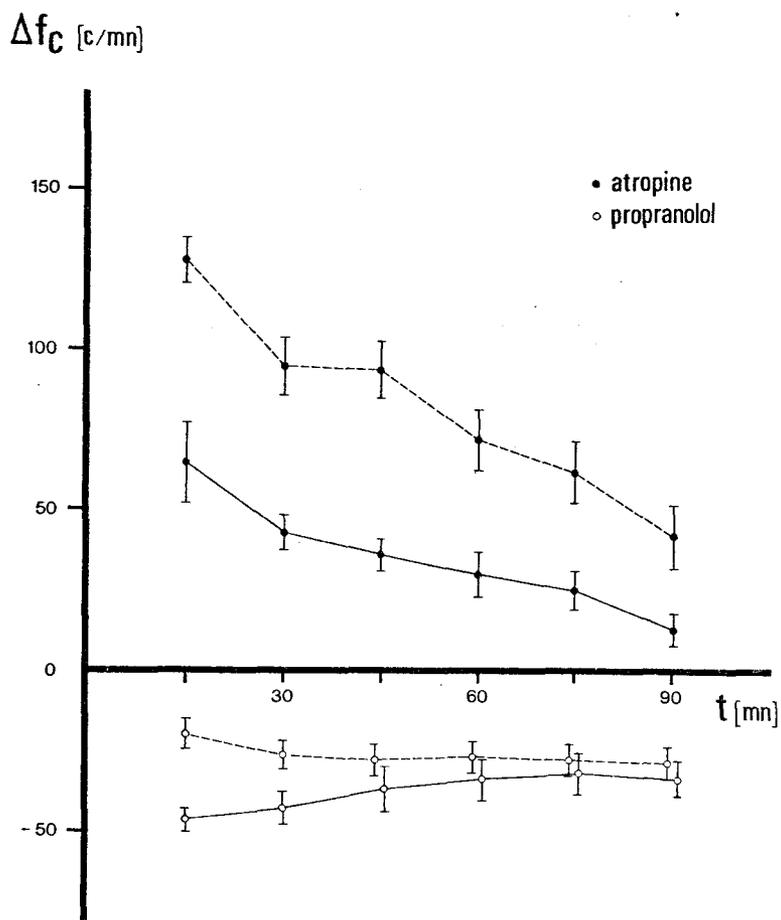


Figure 33

Décours temporel des variations de la fréquence cardiaque (Δf_c), consécutives à l'administration de sulfate d'atropine (1 mg/kg) d'une part et de propranolol (8 mg/kg) d'autre part.

Le temps $t = 0$ correspond au moment de l'injection.

Les valeurs moyennes figurées, correspondent aux mesures effectuées respectivement sur 12 animaux WA (en pointillés) et sur 12 animaux SD (en trait continu).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type.

élévation particulièrement forte, quinze minutes après l'injection tend à s'atténuer progressivement. Ces modifications apparaissent de manière identique chez les animaux des deux souches. On peut remarquer que les effets de cette substance sont assez durables

puisque, 90 mn après l'injection, le niveau de repos n'est pas encore atteint.

La comparaison des effets de l'atropine sur les deux lots d'animaux montre que l'élévation de la fréquence cardiaque est significativement plus importante chez les rats les plus émotifs (W_A) ; $P < .001$ entre quinze et quarante cinq minutes après l'injection.

Le propranolol au contraire par son action β -bloquant entraîne une baisse plus ou moins importante de la f_C selon les souches et on observe que les effets du propranolol sont également durables. Cette fois, on constate que le blocage des β récepteurs cardiaques diminue significativement plus la f_C des rats les moins émotifs (S.D.) ($P < .001$, 15 minutes après l'injection et $P < .05$, après 30 minutes).

En considérant les variations relatives de f_C , 15 et 30 mn après l'injection des drogues (tableau 22) on note des différences hautement significatives entre les deux souches dans les 15 premières mn.

Temps après l'injection	15 mn		30 mn	
	Sulfate d'Atropine	Propranolol	Sulfate d'Atropine	Propranolol
W_A	41.32 ± 6.53	6.20 ± 4.31	30.56 ± 9.01	8.13 ± 4.36
SD	18.67 ± 11.55	13.48 ± 2.88	11.60 ± 4.61	12.55 ± 4.21
t	5.60	4.44	5.92	2.24
P	<.001	<.001	<.001	<.05

Tableau 22 : Variations de la fréquence cardiaque consécutives à l'administration de sulfate d'atropine et de propranolol.

Les valeurs moyennes correspondent aux mesures effectuées, 15 et 30 mn après l'injection, sur 12 rats W_A et 12 rats SD. Chaque moyenne + l'écart-type est exprimée en p.100 de la valeur de repos.

Ces différences se maintiennent 15 minutes plus tard bien que le seuil de signification soit plus élevé, $P < .05$ pour la différence de réaction à l'injection du propranolol.

En résumé, l'étude entreprise sur le rythme cardiaque nous permet de noter les points suivants. Les rats W_A qui défèquent plus dans l'O.F. que les rats SD possèdent au repos une f_C plus basse qui présente une élévation relativement plus importante après la prise en main. D'autre part, chez ces mêmes animaux, la baisse de f_C consécutive à l'injection de propranolol est plus faible, alors que l'action d'un anticholinergique provoque une élévation plus marquée. Ces résultats laissent donc supposer l'existence d'un équilibre neuro-végétatif différent en relation avec la réactivité émotionnelle des animaux.

D - DISCUSSION

Comme pour l'exposé des résultats, on abordera en premier lieu l'étude de l'excrétion urinaire de l'A et de la NA.

I - EXCRETION URINAIRE DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE

Après une comparaison préalable de nos résultats avec les données bibliographiques, le problème de l'influence éventuelle de la diurèse sur l'excrétion urinaire des catécholamines sera posé.

Les différences de niveaux de base et les différences de réactions aux agressions qui ont été observées pour les CA urinaires et la f_c , entre des rats de plusieurs souches, seront ensuite comparées aux différences comportementales de ces animaux dans l'O.F..

1 - Comparaison avec les données bibliographiques

Les valeurs de base d'excrétion urinaire d'A et de NA obtenues par différents auteurs, utilisant la même méthode de dosage que la nôtre, figurent au tableau 23.

L'examen de celui-ci permet de constater que, pour des rats de même souche et de même poids, il apparaît des différences relativement importantes entre les valeurs présentées par les auteurs. Ces écarts peuvent s'expliquer en partie par le fait que les animaux n'ont pas

Auteurs	Caractéristiques des animaux	A µg/24h/rat	NA µg/24h/rat	NA/A
BEAUVILLET et coll. (1966)* (1971)*	Wistar ♂ 200 g	0.135 0.038/16 h	0.465 0.500/16 h	3.44 13.15
	Wistar ♂ 200-220 g	0.093/18 h	0.700/18 h	7.53
GAIRARD & MARNAY-GULAT (1971)	Rat	0.117	0.385	3.29
GODEFROY (1964)*	Wistar ♂ 200 g	0.037	0.447	12
LEDUC (1961)	S. D. 300 g	0.150	0.807	5.3
LEGRAND (1969)*	Wistar ♂ 200 g	0.112	0.506	4.5
MOTELICA (1969)	S. D. ♂ 300 g	0.130	0.700	5.3
PARVEZ & coll. (1972)	Sherman ♂ 200 g	0.160	0.600	3.75
PERMAN (1961)	S. D. ♂ 300 g	0.122	0.367	3

Tableau 23 : Valeurs d'excrétion des CA urinaires mesurée par méthode fluorimétrique, d'après divers auteurs.

* après hydrolyse

été choisis en fonction de leur réactivité émotionnelle. Or, celle-ci, comme on l'a constaté, n'est pas indépendante de l'excrétion urinaire des CA.

Si l'on examine nos résultats obtenus chez les rats SD, on constate qu'en moyenne l'excrétion d'A (0.168 µg/rat/24 h) est légèrement supérieure aux données de la littérature alors que l'excrétion de NA (0.634 µg/rat/24 h) se situe entre les valeurs extrêmes. Compte-tenu du poids moyen un peu supérieur de nos animaux (338 g), nos résultats s'inscrivent dans les données de la littérature.

Pour les rats W_A, les valeurs moyennes de l'excrétion urinaire d'A et de NA qui sont respectivement de 0.102 et 0.439 µg/rat/24 h s'inscrivent entre les limites extrêmes fournies par la littérature (de 0.037 à 0.135 µg/rat/24 h pour l'A et de 0.447 µg/rat/24 h à 0.700 µg/rat/18 h pour la NA). Cependant, nos valeurs d'excrétion ont été obtenues sans hydrolyse préalable alors que les données bibliographiques qui ont été citées pour les rats Wistar correspondent à des

urines hydrolysées. Or, on sait qu'une partie des amines urinaires existe sous forme conjuguée. CLARK et DRELL (1954) ont isolé de l'urine humaine un monoglycuronide de l'adrénaline, mais pas de sulfo-conjugués et HERMANN et coll. (1961) rapportent que l'adrénaline conjuguée peut être libérée de sa conjugaison par une glycuronidase, alors que l'essai est négatif avec la sulfatase. La quantité d'amines conjuguées par rapport aux amines libres est variable d'un auteur à l'autre et pour un même auteur d'un sujet à l'autre. DREVON (1957) après comparaison des résultats avant et après hydrolyse constate que 50 p.100 environ de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaires sont conjuguées. FRUEHAN et LEE (1966) évaluent à plus de 60 p.100 le taux de noradrénaline conjuguée et à 50 p.100 celui de l'adrénaline. KAHANE et coll. (1967) estiment qu'il y a plus d'A et de NA excrétées sous forme de conjugués. Ils ont dosé 80 p.100 d'adrénaline et 74 p.100 de noradrénaline conjuguées. Plus récemment, HOELDTKE et SLOAN (1970) ont retrouvé 70 p.100 de noradrénaline conjuguée mais seulement 57 p.100 d'adrénaline conjuguée. Tous ces travaux ont été faits chez l'homme.

On a calculé, sur le rat de chaque souche, le pourcentage de chaque amine libérée par la méthode d'hydrolyse acide. On dose en moyenne 35 p.100 d'adrénaline en plus et 37 p.100 de noradrénaline. Pour comparer nos valeurs d'excrétion des rats Wistar WA, mesurées sans hydrolyse préalable, à celles de la littérature obtenues après hydrolyse, il faut donc multiplier les nôtres par 1.35 pour l'adrénaline et 1.37 pour la noradrénaline. Ici encore, l'excrétion d'A apparaît supérieure mais il faut tenir compte du poids moyen plus élevé de nos animaux (> 300 g).

2 - Influence de la diurèse

A partir de nos résultats, il semble difficile d'admettre l'influence de la diurèse sur la quantité de catécholamines excrétées.

Or, cette éventuelle relation a fait l'objet de plusieurs études. Chez l'animal et plus particulièrement chez le rat, PITKANEN (1956) rapporte que l'excrétion urinaire d'adrénaline est en grande partie indépendante de la diurèse induite par hydratation. PERMAN (1961), au contraire, montre que l'excrétion de noradrénaline augmente avec l'élévation de la diurèse tandis que l'excrétion d'adrénaline n'est accrue que pour des niveaux modérés d'hydratation. Chez l'homme, il faut distinguer les sujets sains et pathologiques. EULER et coll. (1955) notent que, chez les sujets sains, les quantités de catécholamines excrétées par unité de temps semblent être complètement indépendantes du volume urinaire. De la même façon, sur 85 sujets sains âgés de 17 à 29 ans, KARKI (1956) ne trouve aucune relation entre le volume urinaire et la quantité de noradrénaline excrétée dans l'urine. En 1967, VALORI et coll. n'obtiennent pas non plus de corrélation entre la diurèse et les catécholamines excrétées, chez 12 sujets sains, alors que HATHAWAY et coll. (1969) affirment l'existence d'une telle corrélation chez 34 collégiens en bonne santé. La même année BAEKELAND et coll. distinguent l'état de veille et le sommeil. Au cours de la veille, l'excrétion urinaire d'adrénaline et de noradrénaline est liée directement à la quantité d'urine émise alors que, pendant la période correspondant au sommeil, la corrélation s'inverse surtout pour l'adrénaline. Citons enfin HOELDTKE et MARTIN (1970) qui ne trouvent aucune corrélation entre volume urinaire de 24 h et son contenu en catécholamines.

DE SCHAEPPDRYVER et LEROY (1961), au contraire, chez 807 malades hypertendus, montrent un parallélisme significatif entre le volume des urines et leur teneur en adrénaline et noradrénaline. DAWSON et BONE (1963) ont également mis en évidence une corrélation directe entre l'excrétion urinaire de noradrénaline et la diurèse alors que la corrélation n'apparaît plus pour l'adrénaline que chez quelques malades mentaux. GASTALDI et MOLINARI (1968) concluent que la diurèse de

24 h et l'excrétion urinaire des catécholamines manifestent chez les sujets normaux une corrélation évidente qui disparaît dans les états pathologiques.

La variabilité de nos résultats n'apparaît donc pas surprenante compte-tenu des données diverses que l'on trouve dans la littérature. Dans ces conditions, il s'avère difficile de conclure à une influence réelle de la diurèse.

3 - Niveaux de base

Nos résultats permettent de souligner que les rats dont la défécation est élevée dans l'O.F., excrètent moins de CA urinaires dans les conditions de repos. L'existence d'une telle relation, d'abord observée chez les animaux des souches W_A et SD, s'est trouvée confirmée par l'examen des rats MR et MNR. Cependant, il faut tenir compte d'un autre critère mesuré dans l'O.F., l'activité ; à une faible défécation correspond le plus souvent une activité élevée. C'est pourquoi, on peut se demander si les différences d'excrétion urinaire des CA ne sont pas imputables aux différences d'activité plutôt qu'aux différences de défécation. L'étude d'une deuxième lignée de rats Wistar (W_I) apporte des éléments de réponse car ces animaux, comparés aux rats W_A , défèquent moins dans l'O.F. mais présentent une activité identique qui tend même parfois à être inférieure. Or, comme précédemment, on observe pour l'A une excrétion de base significativement plus élevée chez les rats qui défèquent moins dans l'O.F., c'est-à-dire les rats W_I , dont l'excrétion d'A est d'ailleurs semblable à celle des rats SD. Quant à l'excrétion de NA, la différence est moins nette, puisque les valeurs mesurées pour les rats W_I se situent généralement entre celles des rats W_A et celles des rats SD. Il est probable que la différence moins grande d'excrétion de NA que celle d'A entre les rats W_A et W_I soit imputable à l'existence, chez ces derniers, d'une activité spontanée plus faible dans les conditions de repos. Celle-ci

reste à mesurer, mais le fait que les rats W_I, bien que peu émotifs dans l'O.F., y apparaissent peu actifs est un argument favorable à cette hypothèse. Si, comme on l'a déjà noté, l'excrétion urinaire des CA reflète de façon assez fidèle l'activité adrénosympathique de l'organisme et si d'autre part la défécation dans l'O.F. peut être considérée comme un bon indice de la réactivité émotionnelle du rat, il apparaît possible d'établir une relation entre ces différences neuro-endocriniennes et comportementales. Les rats de forte réactivité émotionnelle présenteraient donc dans les conditions de repos un niveau d'activité sympathico-surrénalienne plus bas, en particulier au niveau de la médullo-surrénale, que celui des animaux moins réactifs.

Bien que HALL (1934) liait déjà la défécation et la miction dans l'O.F. à une activation sympathique d'origine émotionnelle, peu d'auteurs ont suggéré l'existence d'une relation entre la réactivité des animaux dans l'O.F. et le niveau d'activité adrénosympathique évalué au repos. Si on exclue les études qui ont utilisé la f_c comme indice physiologique de l'activité sympathique, seuls, à notre connaissance, BENEŠ et BENEŠOVÁ ont abordé le problème. Ils ont d'abord cherché, en dosant les CA urinaires, à établir une relation entre leur taux d'excrétion et le niveau d'excitabilité du système nerveux (1966). Ces auteurs ont montré que des rats, présentant un niveau élevé d'excitabilité du système nerveux, excrètent, dans les conditions de repos, plus de CA que les autres animaux. Ce niveau est évalué selon la méthode de LÁT (1965), c'est-à-dire en mesurant l'activité exploratoire et plus particulièrement les dressements de l'animal. Les auteurs notent que les rats, développant dans l'enceinte expérimentale une activité exploratoire plus importante, présentent, dans les conditions de repos, un taux de CA urinaires plus élevé. Dans ce cas, il existe une certaine similitude entre nos résultats et ceux de BENEŠ et BENEŠOVÁ. En effet, les rats SD et MNR qui défèquent peu dans l'O.F. développent simultanément une activité exploratoire élevée et peuvent

dès lors être assimilés à des animaux ayant un niveau d'excitabilité du système nerveux relativement élevé. Or, comme on l'a constaté, ces rats présentent une excrétion urinaire des CA plus importante.

Cependant, le cas des rats W_I , qui défèquent moins que les rats W_A , mais n'explorent pas plus, n'entre plus dans ce schéma. Mais ces mêmes auteurs ont, par la suite (1970) distingué quatre types de rats selon les critères d'activité et de défécation : D+ A+ (défécation abondante, activité développée), D+ A- (défécation abondante, activité restreinte), D- A+ (défécation faible, activité développée), D- A- (défécation faible et activité restreinte). Si l'ensemble de leurs résultats nous semble malaisé à interpréter, on retiendra cependant que l'excrétion urinaire d'A, dans les conditions normales, est la plus élevée chez les rats D+ A+, alors que les animaux D- A-, assimilables aux rats W_I , ont une excrétion basale des CA très faible. Par contre, les auteurs n'ont pu établir de différences d'excrétion entre les groupes D+ A- et D- A+ pourtant comparables par leur comportement aux souches MR et MNR ou W_A et SD. Il faut ajouter que leurs résultats portent sur peu d'animaux : chacun des quatre groupes comportant cinq rats mâles. Les auteurs ont réalisé deux fois deux dosages de repos sur chaque groupe à trois semaines d'intervalle. Les comparaisons ainsi effectuées à partir de quatre valeurs pour chaque groupe ont, en l'absence de toute étude statistique, une valeur indicative mais ne permettent pas d'apporter de réponse définitive.

Les études effectuées chez l'homme, permettent de discuter aussi de cette éventuelle relation entre l'excrétion de base des CA et l'émotivité.

LEVI (1961) après avoir noté que l'excrétion d'A est significativement plus faible chez des sujets supportant mieux un stress émotionnel (provoqué par l'exécution d'un test psychotechnique) a établi un parallélisme entre les différences physiologiques et psychologiques

observées dans la tolérance aux agressions. Mais il a par la suite catégoriquement infirmé cette hypothèse et il écrit en 1967 que "les individus très émotifs n'excrètent pas plus de catécholamines que ne le font les individus normaux, ni pendant les conditions de contrôle, ni pendant le stress. Cette excrétion est très variable d'un sujet à l'autre mais pour un même sujet elle est très sensiblement parallèle à l'importance de l'émotion ressentie". Par conséquent, d'après cet auteur, l'excrétion de base est indépendante de l'émotivité du sujet. FRANKENHAEUSER et coll. (1968) au contraire, ont insisté sur l'importance des niveaux de repos d'excrétion des catécholamines. Ces auteurs ont écrit que "les sujets qui différaient par leur excrétion hormonale de repos, tendaient à être également différents dans leurs réactions psychologiques pendant le stress". C'est ainsi que plus récemment, FRANKENHAEUSER (1971) s'appuyant sur les travaux de son laboratoire note un certain nombre de corrélations entre les catécholamines circulantes ou leur excrétion urinaire et différents traits de caractère. En résumé, on retiendra que les sujets qui excrètent plus d'adrénaline tendent, dans certaines limites, à être plus efficaces dans l'exécution de différents tests. Simultanément, ils sont moins inquiets, moins irrités par les différentes épreuves et plus optimistes quant à l'évaluation de leur performance et de leurs possibilités. L'auteur relie ces données au fait que l'injection de différentes doses d'adrénaline peut avoir un effet bénéfique sur la performance intellectuelle. Il cite également la corrélation observée chez les enfants entre le Quotient Intellectuel, les résultats scolaires et l'excrétion urinaire d'A. Enfin, parmi d'autres corrélations significatives, également trouvées, il faut souligner la relation entre l'excrétion d'A et la stabilité émotionnelle. FRANKENHAEUSER ajoute que la sécrétion de NA présente certes les mêmes corrélations que celles observées pour l'A mais à un degré moindre.

A partir de ce qui précède, s'il est difficile de comparer nos résultats avec les données obtenues chez l'homme, on ne peut manquer toutefois de constater un certain parallélisme. Celui-ci s'observe en particulier entre les sujets humains qui, excrétant davantage de catécholamines, présentent une plus grande stabilité émotionnelle, et les animaux moins réactifs dans l'O.F. qui de la même façon libèrent plus de CA urinaires avec également une différence plus marquée pour l'A que pour la NA. On pourrait poursuivre la comparaison en notant que ces rats présentent souvent de plus grandes facilités d'apprentissage (BROADHURST, 1975) ou qu'ils supportent mieux les agressions. C'est pourquoi, il nous paraît souhaitable d'examiner en détail les réactions sympathico-surréaliennes de ces animaux aux agressions consécutives à la contention ou aux chocs électriques.

4 - Réactions aux agressions

a) la contention

L'examen des résultats fait apparaître l'habituation des animaux à cette situation de stress. Cette habituation se manifeste par une baisse progressive et rapide de l'excrétion des catécholamines au cours des contentions successives. Elle s'observe mieux pour l'A que pour la NA.

Ce phénomène se retrouve chez d'autres animaux; en particulier chez le singe étudié par MASON (1968). Ce dernier a soumis des singes à des sessions mensuelles de 72 heures d'évitement conditionné. L'habituation se manifeste par une diminution de l'excrétion urinaire d'adrénaline d'une session à l'autre, mais aussi d'une journée à l'autre au cours d'une même session.

FRANKENHAEUSER et coll. (1967) ont montré également cette habituation chez 15 sujets humains. Elle se manifeste par une baisse

progressive d'indices physiologiques tels que l'excrétion urinaire d'adrénaline, la conductance cutanée mesurés au cours de cinq sessions expérimentales successives. Ces sessions comportent des tests psychologiques mettant les sujets dans une situation de stress.

Ces données nous permettent de supposer que la première contention correspond à l'agression la plus importante et nous en examinerons les résultats plus attentivement.

- Tous les rats répondent par une activation médullo-surrénalienne prépondérante mais cette activation est proportionnellement plus élevée pour les rats émotionnellement plus réactifs. En effet, au premier jour de contention, ces animaux présentent 73,5 p.100 d'augmentation d'excrétion d'A urinaire contre 67 p.100 et 62.5 p.100 pour les rats non réactifs. Seule l'augmentation d'excrétion d'A des rats réactifs est significative.

- La réponse noradréalinique, moins marquée, demeure cependant relativement plus élevée chez les rats W_A plus réactifs.

Après la deuxième contention, on observe encore une prédominance des réponses des rats W_A . Le fait que les rats albinos qui présentent la réponse émotionnelle la plus marquée dans l'O.F. réagissent relativement plus à une agression est en accord avec les schémas des réponses psychoendocriniennes proposées par tous les auteurs depuis CANNON (1929). Ce résultat plaide également en faveur de la validité du test de l'O.F. De plus, ces différences quantitatives de pourcentage d'augmentation s'accompagnent de différences qualitatives, puisque les rats plus "émotifs" ont une augmentation plus marquée de leur excrétion d'A par rapport à celle de NA. KVETŇANSKÝ et MIKULAJ (1970) ont observé, après des contentions de durée variable, une augmentation plus précoce et plus marquée de l'A urinaire que celle de la NA. Il faut noter que les auteurs utilisent une méthode de contention beaucoup plus éprouvante pour l'animal que la nôtre puisque les membres et le cou sont

immobilisés. GRAHAM (1966) avait déjà noté après des contentions de 16 h une élévation plus marquée de l'A et les résultats plus récents de GAIRARD et MARNAY-GULAT (1971) après 24 h de contention font apparaître également cette différence. On constate donc généralement que les auteurs qui ont pratiqué des contentions plus efficaces ou plus longues obtiennent des résultats comparables à ceux obtenus chez les rats W_A dans ces quatre séries expérimentales regroupées. On peut supposer que les rats W_I et SD n'ont pas présenté la réaction adrénosympathique généralement observée après une contention sévère parce qu'ils sont moins réactifs aux variations de leurs environnement que les rats W_A . D'autre part, comment interpréter la prédominance de la réponse adrénalinique ? Nombreuses sont les hypothèses qui donnent à la libération d'A et de NA des significations comportementales différentes surtout depuis que FOLKOW et EULER (1954) ont montré que les deux amines peuvent être sélectivement libérées par la stimulation électrique de territoires spécifiques de l'hypothalamus. Simultanément, AX (1953) chez l'homme comparait les effets cardio-vasculaires produits par la peur à ceux d'une injection d'A, tandis que les effets de la colère s'assimileraient davantage à ceux d'une injection combinée d'A et de NA. FUNKENSTEIN (1955) suggérait à son tour que la colère dirigée vers "l'extérieur" est associée à une sécrétion de NA alors que la colère dirigée contre soi, la dépression, l'anxiété s'accompagnent d'une sécrétion d'A.

Pour ELMADJIAN et coll. (1958), les manifestations émotionnelles actives agressives sont reliées à une excrétion accrue de noradrénaline alors que les manifestations émotionnelles passives d'angoisse, d'anxiété sont en relation avec l'excrétion d'adrénaline. C'est ainsi que des joueurs de hockey participant à une compétition présentent une augmentation des catécholamines urinaires plus marquées pour la noradrénaline alors que les joueurs qui assistent au match ont seulement une excrétion accrue d'adrénaline. De la même façon, les auteurs citent le cas de

malades mentaux participant à une consultation publique ; les uns, calmes, excrètent plus d'adrénaline pendant cette épreuve alors que les autres, sujets à des accès d'agressivité, augmentent davantage leur taux de noradrénaline urinaire. Mais ces résultats se réfèrent à des malades et doivent être utilisés avec précaution. Selon MASON et coll. (1968), SILVERMAN et coll. (1961) cités par SCHILDKRAUT et KETY (1967), il se produit une excrétion accrue d'adrénaline dans les états d'anxiété ou les situations menaçantes de nature incertaine ou imprévisible dans lesquelles il n'est pas possible de faire face activement. Au contraire, l'excrétion de noradrénaline peut se produire dans les états de colère ou d'agression ou dans les situations qui sont provocatrices mais prévisibles et qui permettent des réponses comportementales actives et appropriées au défi. Ils déduisent que l'excrétion d'adrénaline s'élève préférentiellement chez les sujets anxieux tandis que l'excrétion de noradrénaline est relativement plus grande chez les sujets agressifs ou en colère. GOODALL (1962) trouve que l'augmentation de l'excrétion d'adrénaline apparaît fortement reliée aux émotions alors que la noradrénaline semble plus particulièrement associée aux modifications physiologiques chez des sujets soumis à de fortes accélérations. EULER (1964) dans son rapport sur "l'évaluation d'un stress par le dosage des catécholamines" conclue que l'excrétion de noradrénaline est accrue dans les stress mentaux associés à la colère, l'agression ou la gaité, alors que dans les états émotionnels caractérisés par la crainte, l'inquiétude, les sentiments pénibles ou désagréables, l'excrétion d'adrénaline est accrue".

Des études plus récentes n'aboutissent pas à cette conception d'une libération sélective d'A et de NA au cours de différents états émotionnels. Il s'agit d'une part des travaux de LEVI (1967, 1968) et ses collaborateurs LIDBERG (1969), FRÖBERG (1970) exposés par LEVI en 1972 et d'autre part des travaux de FRANKENHAEUSER et son laboratoire (1971, 1975). Il ressort de leurs résultats que les stimuli expérimen-

taux provoquant le calme et la sérénité chez les sujets, abaissent l'excrétion des CA en dessous des niveaux de contrôle. Alors que des stimuli plaisants provoquant l'amusement sont aussi capables que des stimuli désagréables, qu'ils soient angoissants ou qu'ils éveillent l'agressivité, de provoquer une augmentation de l'excrétion des catécholamines. FRANKENHAEUSER note d'autre part que le seuil de réponse de la NA est plus élevé que celui de l'A. En conclusion, tout événement ressenti comme un stimulant émotionnel, agréable ou non, sera donc généralement accompagné d'une sécrétion accrue d'A. Inversement, dans une situation perçue comme relaxante, la sécrétion d'A chutera en dessous du niveau correspondant aux conditions de vie habituelles du sujet. Enfin, la répétition d'un stimulus s'accompagnera d'une diminution relative de la sécrétion d'A si cette répétition s'accompagne d'une baisse concomitante de l'éveil subjectif sinon ce stimulus continuera à provoquer une libération élevée d'A.

Chez le rat, sans chercher à imaginer quelle réaction émotionnelle est provoquée par la contention, on peut simplement conclure que les animaux W_A qui sont les seuls à présenter une augmentation significative d'excrétion d'A sont les plus agressés par cette situation. D'autre part, il est probable que cette contention n'était pas assez sévère pour provoquer une augmentation significative de NA, le seuil n'étant pas atteint. Enfin, le 2e passage n'a pas été à l'origine d'une hausse identique d'A, car ce stimulus connu par les animaux avait sans doute perdu une partie de son caractère "stressant".

b) les chocs électriques

L'examen de la figure 22 a déjà permis de noter que l'excrétion urinaire d'A présente des variations semblables à celles observées antérieurement lors des contentions. On retrouve, en effet, le phénomène d'habituation déjà décrit et d'autre part les rats W_A présentent après la première épreuve une réponse plus marquée.

Par contre, les variations d'excrétion urinaire de NA diffèrent des observations faites après les contentions. En effet, si des différences quantitatives distinguent les réponses noradrénaliniques des deux souches de rats Wistar, les rats SD s'en écartent par des différences qualitatives.

Ces différences de réactivité aux chocs électriques ont déjà été observées par BENEŠOVÁ et BENEŠ (1970, 1972, 1976) sur des rats d'origine Wistar sélectionnés soit pour leur différence de défécation (D+ et D-) dans l'O.F., soit pour leur différence d'activité exploratoire (A+ et A-), soit enfin en combinant les deux critères (D+ A+, D+ A-, D- A+, D- A-) ainsi qu'on l'a décrit plus haut. Si on compare nos rats WA et WI différents par leur défécation dans l'O.F. aux rats D+ et D- de BENEŠOVÁ et BENEŠ, on constate dans les deux cas une augmentation plus marquée de l'A urinaire chez les rats qui défèquent plus dans l'O.F. et au contraire une augmentation plus marquée de la NA chez ceux qui défèquent moins. Si les rats sont distingués sur des critères d'activité, les rats A+ excrètent moins de CA que les rats A- après les chocs électriques. On observe effectivement une telle différence entre nos rats SD et les deux souches de rats Wistar moins actifs dans l'O.F. mais uniquement au niveau de la NA. En combinant les deux critères de sélection, BENEŠOVÁ et BENEŠ ont pu noter des différences de réactivité au stress encore plus marquée, en particulier chez les rats femelles. Mais leurs observations ne concordent pas toujours avec les données antérieures recueillies à partir d'une sélection sur un seul critère.

c) comparaison entre les effets des contentions et des chocs électriques

Les deux types d'agressions utilisés sont susceptibles de provoquer des réactions différentes.

Pourtant, en ce qui concerne les variations d'excrétion urinaire d'A, il n'apparaît pas de différences marquées, ni dans l'amplitude, ni dans la succession des réactions.

Par contre, la réponse noradrénalinique des rats d'une même souche présente des modifications en fonction de l'agression considérée. Chez les rats W_A et SD, on constate, après la première séance de chocs, une inversion de la réponse observée après la première contention. Rappelons d'autre part que dans les deux cas la réponse des rats W_A est deux à trois fois plus marquée que celle des rats SD. L'attente des chocs aurait pour effet, en augmentant le caractère anxiogène de la situation, de réduire l'activité dans la cage à métabolisme ainsi qu'on a pu l'observer. La réponse serait donc alors essentiellement adrénalinique. L'habituation aux stimulations électriques atténue les réponses suivantes chez les rats SD et modifie celles des rats W_A qui deviennent semblables aux réponses observées après les contentions. Les rats W_I enfin, présentent toujours des augmentations d'excrétion urinaire de NA après les chocs électriques qui évoluent de façon inverse à celles d'A. On serait tenté de rapprocher ces données des hypothèses de FUNKENSTEIN (1955). Les réponses à la première séance de chocs correspondraient à des réactions de peur dominées par l'excrétion d'A qui évolueraient ensuite en réactions plus agressives dominées par l'excrétion de NA.

II - TENEUR DU COEUR ET DES SURRENALES EN ADRENALINE ET NORADRENALINE

1 - Les surrénales

a) comparaison des poids

On a rappelé au début de ce travail un certain nombre d'études qui ont cherché à établir des corrélations entre la défécation émotionnelle et le poids des surrénales. Certains auteurs y sont parvenus comme YEAKEL et RHODES (1941), ROGERS et RICHTER (1948), FEUER et BROADHURST (1962), FEUER (1969) alors qu'un nombre tout aussi élevé de chercheurs a conclu négativement. Citons parmi ceux-ci ANDERSON et ANDERSON (1938), PARE et CULLEN (1965), ADER, FRIEDMAN et GROTA (1967), ADER (1969).

Si on compare le poids des surrénales des rats émotionnellement les plus réactifs à celui des deux autres souches moins réactives, la seule conclusion possible c'est l'absence de relation entre ce paramètre et la défécation émotionnelle dans l'O.F., même si dans la série RS₂ les rats SD possèdent des surrénales significativement plus légères. En effet, après les séries RS₁ et RC₄ les rats W_A et SD ont des surrénales identiques en tenant compte, bien sûr, dans la série RC₄ des différences de poids corporel. D'autre part, les rats des deux souches Wistar diffèrent dans la série RC₄ avec cette fois des surrénales relativement plus lourdes pour la souche moins réactive alors que la dernière série ne confirme pas cette différence. Seul l'écart entre les rats SD et W_I se maintient de façon stable dans les deux séries.

b) teneur en catécholamines

Après la différence d'excrétion urinaire des CA, mise en évidence entre les souches W_A et SD d'une part, W_A et W_I d'autre part, on

observe à nouveau une différence dans la teneur des surrénales en CA, particulièrement significative pour l'adrénaline.

Rappelons d'abord que le contenu des surrénales en CA peut s'exprimer de trois façons différentes : soit en valeur absolue, soit rapporté au poids des surrénales, soit rapporté au poids corporel. Pour des rats de même poids, mais de souches différentes, le premier mode d'expression nous paraît le meilleur car on ignore souvent les parts respectives de la médullo et de la cortico-surrénale. Le deuxième mode d'expression ajoute alors une imprécision. Quand les animaux sont de poids différents, le troisième mode d'expression utilisé par LEDUC (1961), CHEVILLARD et BERTIN (1967), permet des comparaisons en atténuant ces différences.

Après les séries RS_1 et RS_2 , les rats SD présentent un contenu surrénalien en A significativement plus élevé que celui des rats W_A , que ce contenu soit exprimé en valeur absolue ou rapporté au g de tissu frais. De même, les rats W_I possèdent une teneur en A et NA surrénaliennes plus élevée que celle des rats W_A . La différence est plus significative si on exprime ces teneurs en valeur absolue.

Dans le cas de la série RC_4 , on a vu que les rats W_A étaient plus gros que les animaux des deux autres souches. Pour les comparer on a donc rapporté les quantités d'amines surrénaliennes au poids corporel. On constate sur la figure 34 que, à poids égal, les rats W_I et SD possèdent significativement plus d'A ($P < .001$) et, à des seuils moins significatifs, plus de NA ($P < .02$ pour W_I et $< .10$ pour SD).

BENEŠ et coll. (1970), en recherchant une relation entre certaines mesures comportementales, comme l'activité exploratoire ou la défécation

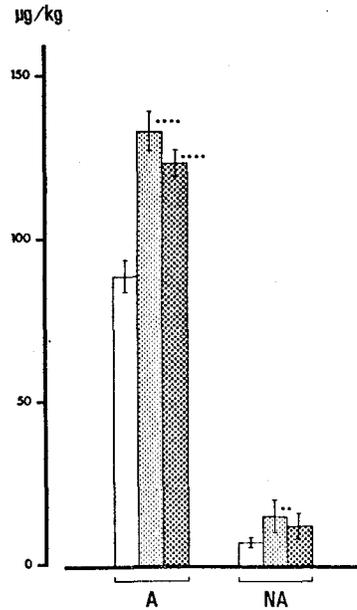


Figure 34

Série RC₄. Comparaison de la teneur en adrénaline (A) et noradrénaline (NA) des surrénales exprimée par rapport au poids du corps (en µg/kg) entre 12 rats W_A (en blanc), 12 rats W_I (en gris clair) et 12 rats SD (en gris foncé).

Chaque valeur est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

** P < .02 entre W_I et W_A

**** P < .001 par rapport aux rats W_A

dans l'O.F. et divers paramètres biochimiques, parmi lesquels la teneur en A des surrénales, n'ont pas observé cette différence chez des animaux témoins non stressés. Il faut noter que les quantités dosées sont, en moyenne, trois fois plus faibles que les nôtres. Par contre, les résultats de ROSECRANS (1970) montrent que des groupes de rats, sélectionnés sur le critère de la défécation dans l'O.F., diffèrent dans la teneur en A surrénalienne, les rats "émotifs" ayant moins d'A. Nos résultats s'inscrivent donc dans la ligne de ces données.

On est en droit d'admettre chez les rats SD et WI dont la teneur plus importante des surrénales en CA se trouve associée à une excrétion urinaire plus élevée, l'existence d'une synthèse plus active en NA mais surtout en A. C'est donc un argument supplémentaire pour penser que les rats moins réactifs dans l'O.F., qu'il s'agisse des animaux SD ou WI, possèdent un tonus sympathique de base plus élevé.

L'influence des agressions sur le contenu en amines des surrénales apparaît, dans nos conditions expérimentales, négligeable. Des travaux antérieurs (BERNET et DENIMAL, 1974) nous avaient déjà permis de constater que des exercices forcés et répétés ne modifient pas le contenu des médullo-surrénales. De même, BEAUVALLET et POGGIOLI (1971) n'ont pas noté de variations significatives des quantités d'A et de NA présentes dans la médullo-surrénale de rats soumis à une épreuve de nage d'1 heure en hypothermie. Seule, la concentration en dopamine était accrue. Plus récemment, SNIDER et coll. (1974) ont montré que la stimulation électrique des pattes pendant 15 minutes chez des rats SD suffisait à augmenter de 55 p.100 la teneur en dopamine sans modifier celles de l'A et de la NA. GORDON et coll. (1966) ont pourtant constaté que des stress sévères font baisser la teneur en ces deux amines dans la glande. BENEŠ et coll. (1970) ont également noté après des chocs électriques une baisse d'A surrénalienne plus marquée, à la fois chez des rats moins réactifs dans l'O.F. et chez des rats de faible activité exploratoire (mesurée hors de l'O.F.). KVETŇANSKÝ et MIKULAJ (1970) observent une baisse de l'A surrénalienne après une contention sévère de 2 heures 30, sans modification de la NA. Les auteurs notent, qu'après cette épreuve, le rat n'est plus capable de marcher ou de tenir sur ses pattes et présentent des signes d'épuisement. Il est donc probable que les épreuves subies par nos rats soient insuffisantes pour provoquer une baisse de l'A surrénalienne. Cependant, comme on a constaté une excrétion accrue de cette amine dans l'urine, cela signifie qu'il existe un accroissement de la biosynthèse des CA

médullo-surrénaliennes, provoqué par les contentions successives. Celui-ci serait suffisant pour faire face à la demande accrue, sans diminuer le contenu de la glande. Très récemment, KEIM et SIGG (1976) ont bien montré que les modifications du contenu des surrénales en CA étaient surtout sensibles dans les 30 premières minutes de contention. Au delà d'une heure d'épreuve et pendant les trois heures suivantes, le contenu redevenait identique à celui des témoins. KVETŇANSKÝ (1973) a, d'ailleurs, démontré la double régulation, humorale et nerveuse, de la synthèse des CA surrénaliennes pendant le stress. Les activités enzymatiques dans les surrénales sont stimulées à la fois par les influx des neurones sympathiques préganglionnaires et par le système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. Ce système contrôlant surtout la PNMT comme l'ont montré WURTMAN et AXELROD (1966) et ROFFI (1968). Il faut ajouter que récemment KVETŇANSKÝ et coll. (1975) ont montré qu'au cours d'immobilisations répétées, les enzymes de dégradation des CA diminuaient d'activité dans les surrénales en particulier la COMT. Cette inhibition serait imputable à l'action des glucocorticoïdes (cf PARVEZ et PARVEZ, 1972).

Si nos résultats ne permettent pas de faire apparaître ici une réactivité différente au stress, on sait toutefois que celle-ci existe, comme en témoignent les excrétions urinaires. Une étude des activités enzymatiques de synthèse et de dégradation des CA permettrait sans doute de la vérifier au niveau surrénalien.

2 - Le coeur

a) comparaison des poids

Aucune différence n'est apparue entre les animaux des souches W_A et SD quant au poids du coeur. Par contre, les rats W_I possèdent un coeur plus léger qui correspond semble-t-il à une taille plus petite. Cette différence est susceptible d'entraîner chez ces animaux une f_C plus rapide.

b) teneur en NA

La mise en évidence d'un tonus sympathique de base plus élevé chez les rats SD et W_I par rapport aux rats W_A nous a incité à comparer leur teneur en NA cardiaque.

Une première comparaison effectuée entre les rats SD et W_A, lors de la série RS₁, nous a permis d'observer une différence. Les rats SD présentent alors au niveau du coeur une teneur en noradrénaline plus élevée. Cette différence apparaît liée à des f_c de repos différentes. D'autre part, l'influence d'une agression, telle que des chocs électriques, aboutit chez les rats W_A à une élévation de concentration de la NA cardiaque de 53 p.100 et seulement de 22 p.100 chez les rats SD. Cette comparaison permet de souligner les différences de réactivité des deux souches aux agressions.

Cependant, les deux séries suivantes n'ont pas permis de confirmer ces données ni de lier la taille plus petite du coeur des rats W_I à une teneur en NA différente. Il serait probablement plus intéressant dans un travail ultérieur de mesurer non pas la concentration en NA cardiaque mais le "turnover" de cette substance qui donne une image beaucoup plus précise du métabolisme de la substance et de l'activité de l'organe.

III - FREQUENCE CARDIAQUE

Avant de commenter ces résultats, il faut souligner l'importance de bien définir les critères d'obtention de la valeur de repos ainsi qu'on l'a fait plus haut. En effet, les données de la littérature font apparaître une grande dispersion des résultats et les auteurs mentionnent assez rarement l'état de vigilance des animaux au moment des mesures. Or, HANEN (1965), puis GOTTESMAN (1967) ont montré que le rat éveillé

présente une f_c plus élevée que celle du rat somnolent. D'autre part, les techniques de mesure peuvent aussi avoir une influence sur la valeur de la f_c . L'état de contention dans lequel certaines techniques placent l'animal, l'environnement nouveau que peut nécessiter la mesure sont autant de facteurs d'agression susceptibles de modifier le rythme cardiaque. Le fait que nos sujets restent libres de tout mouvement dans leur cage habituelle pendant l'enregistrement permet de réduire considérablement, sinon de supprimer ces facteurs.

1 - Comparaison des souches

a) étude des niveaux de repos

Les quatre séries de mesures effectuées dans des conditions reproductibles montrent qu'il persiste des différences entre les souches de rats étudiées. Ces différences sont significatives et comme pour l'excrétion urinaire des catécholamines, les rats émotionnellement les plus réactifs présentent les valeurs les plus faibles. Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'HATHAWAY et coll. (1969) qui ont montré l'existence d'une corrélation positive entre la f_c et l'excrétion urinaire d'A chez l'homme. Chez le rat, il est probable qu'une telle corrélation, si elle existe, tende à s'amenuiser avec la croissance de l'animal car, l'excrétion d'A croît avec le poids alors que la f_c varie en fonction inverse du poids corporel (STUPFEL, 1967). Ceci peut se vérifier à la deuxième série expérimentale où les valeurs de la f_c de repos sont plus basses, les rats présentant un poids moyen supérieur d'environ 100 g à celui des rats des autres séries, alors qu'à la deuxième série expérimentale les rats ont un poids moyen de 225 g.

Par ailleurs, le fait que les rats plus émotifs présentent une fréquence cardiaque de repos moins élevée est en concordance avec les résultats de SNOWDON, BELL et HENDERSON (1964). Ces auteurs concluent leur travail en écrivant que "pour le type de comportement mesuré,

par l'activité et la défécation dans l'O.F., une fréquence cardiaque élevée correspond à un niveau plus bas d'émotivité". Deux ans plus tard, HARRINGTON et HANLON (1966) notaient de la même façon que les rats Maudsley Reactive, caractérisés pour leur défécation dans l'O.F., présentaient une f_c moins élevée que celle de leurs homologues "Non Reactive" déféquant peu dans l'O.F..

A partir des rats MAUDSLEY fournis par le Professeur BROADHURST, nous avons cherché à vérifier cette donnée. Sur dix rats de chaque lignée, peu d'animaux ont supporté l'anesthésie ou l'opération elle-même, seuls cinq rats MR et quatre MNR ont survécu. Il s'agit d'animaux de la 45e génération, âgés d'1 an, dont la fragilité résulte probablement de la consanguinité. Les valeurs de f_c de repos, enregistrées sur ces animaux, permettent d'observer une différence dont le seuil de probabilité est trop élevé ($\alpha = 0.10$) pour la qualifier de significative. Cependant, on peut supposer qu'un nombre plus important d'animaux aurait permis de retrouver les données de HARRINGTON et HANLON. En effet, les rats MR présentaient une f_c moyenne de repos de 326 c/mn ($s = 7$) alors que celle des rats MNR s'élevait à 346 c/mn ($s = 23$) $t = 1.8$.

BLIZARD (1971), pourtant, sur les mêmes rats MAUDSLEY, ne notait pas de différence significative entre les niveaux de base dont les valeurs, situées autour de 360 c/mn, nous ont paru particulièrement élevées pour des rats relativement âgés. L'auteur ne parle d'ailleurs pas de niveaux de repos car il s'agit de mesures effectuées systématiquement 30 mn après la prise en main de l'animal, sans considérer son état de vigilance. Malgré cela, on peut noter, sur les résultats qu'il présente, que les valeurs de f_c des rats MR enregistrées quel que soit le niveau de vigilance ou l'activité de l'animal, sont toujours inférieures à celles des MNR. Plus récemment, WILL et CHECCHINATO (1972) concluaient, au contraire, chez 2 souches de rats Wistar que la

fréquence cardiaque de "repos" est en moyenne plus élevée chez la souche dont le taux de défécation est le plus important, donc chez la plus "émotive".

Toutefois, la validité de nos résultats se trouve étayée par les données recueillies au niveau urinaire, la f_c de repos apparaissant liée à l'excrétion urinaire de base des CA.

Mais l'unanimité n'est pas encore faite au sujet de la relation susceptible d'exister entre la fréquence cardiaque et la réactivité émotionnelle. C'est ainsi que CANDLAND, PACK et MATTHEWS (1967) n'ont pu mettre en évidence de corrélation significative entre la f_c et la défécation dans l'O.F.. D'autre part, les auteurs constatent que la défécation présente une adaptation au cours des différents essais qui va dans le sens d'une diminution alors qu'il n'en est rien pour la f_c . HINE et PAOLINO (1972) ont même montré que l'exposition répétée de rats mâles à un nouvel environnement, constitué d'un petit compartiment de plexiglass (de 20 x 15 cm de plancher entouré d'une paroi de 30 cm de haut), aboutit à une baisse de l'activité et de la défécation d'un test à l'autre. Par contre, la f_c enregistrée simultanément, augmente à la fois pendant les tests et d'un test à l'autre. Cette évolution inverse de la f_c et de la défécation est à rapprocher des résultats de JOLLEY et DREESMAN (1973) puis de JOLLEY et ADAM (1975). Ces auteurs ont en effet montré qu'en imposant un stress lumineux à des femelles gestantes pendant 14 jours consécutifs on modifiait le comportement émotionnel de la portée dans l'O.F. dans le sens d'une baisse de la défécation et d'une augmentation de la f_c ; l'activité restant identique à celle des témoins.

Mais les mesures dans l'open-field sont difficilement interprétables car il est mal aisé de distinguer les variations de la f_c liées à la réactivité émotionnelle de celles liées à l'activité musculaire ainsi que l'a montré DENIMAL (1969). C'est pourquoi, on a préféré observer les modifications de f_c consécutives à la prise en main.

b) influence de la prise en main

On a vu que les rats WA émotionnellement plus réactifs et possédant au repos une f_c plus lente que les rats SD moins émotifs répondent à la prise en main et à leur mise dans l'O.F. par une augmentation plus élevée de leur f_c .

Or, l'élévation précoce de la fréquence cardiaque qui survient lors de la prise en main de l'animal, avant toute activité musculaire, peut être considérée comme une réponse émotive (BLACK et coll., 1964).

La valeur maximale qu'atteint la fréquence cardiaque consécutivement à la prise en main est en rapport avec la manipulation proprement dite et avec la confrontation au nouvel environnement dans l'open-field, c'est-à-dire avec deux facteurs qui sont à l'origine de réactions émotives. Deux éléments sont à considérer qui renforcent cette opinion. Il s'agit d'une part de la rapidité d'établissement de cette valeur maximale et, d'autre part du fait que dans certains cas, la fréquence cardiaque baisse par la suite alors que l'animal manifeste une activité exploratoire importante. Ainsi, l'importance d'une origine principalement musculaire dans l'augmentation précoce de la fréquence cardiaque consécutive à la prise en main semble pouvoir être exclu. On peut d'ailleurs supposer que la part revenant à l'activité musculaire dans l'élévation de la fréquence cardiaque soit plus grande chez les rats moins émotifs qui sont plus actifs dans l'open-field, ce qui tendrait plutôt à atténuer la différence entre les deux lots.

Comme la défécation, la réponse cardiaque apparaît donc liée à la réactivité émotionnelle des animaux. On retrouve l'hypothèse de HALL mais surtout les données de BLIZARD (1971). Cet auteur a mis en évidence une forte corrélation entre la défécation dans l'O.F. et l'augmentation de f_c consécutive à des stimuli sonores ou sonores

et lumineux à la fois. Une corrélation du même ordre a d'ailleurs été soulignée par WILL et CHECCHINATO (1972) sur une souche de rats Wistar "émotifs".

Enfin, le fait que la fréquence cardiaque semble augmenter, consécutivement à une agression, en raison inverse de son niveau de repos, serait de nature à masquer les différences existant entre les valeurs de repos des rats W_A et SD si les conditions expérimentales dans lesquelles elles sont déterminées impliquaient une agression. L'importance de la différence mise en évidence constitue donc un argument, apparemment non négligeable, permettant d'écarter une telle éventualité.

En conclusion, la différence de réactivité émotionnelle qui est apparue entre les deux souches de rats W_A et SD semble liée à des niveaux végétatifs de base différents. C'est pourquoi, on a entrepris d'étudier l'importance des contrôles parasympathique et sympathique chez ces animaux.

2 - Etude de l'importance des contrôles sympathique et parasympathique

Les rats W_A émotionnellement plus réactifs que les rats SD excrètent au repos moins de CA urinaires et présentent une f_c plus basse. On pouvait donc supposer l'existence chez ces animaux d'un tonus sympathique plus faible, mais on ne pouvait exclure une vagotonie plus élevée. Les résultats obtenus après injection d'un inhibiteur β -adrénergique tel le propranolol et d'un vagolytique comme l'atropine nous apportent des éléments de réponse (cf BERNET et DENIMAL, 1974).

En effet, le blocage des **bêta**-récepteurs cardiaques a pour effet de supprimer l'action cardio-accélétratrice des influx d'origine orthosympathique. Le ralentissement cardiaque provoqué par l'injection de propranolol renseignera donc directement sur l'importance du tonus

sympathique. De la même façon, l'injection de sulfate d'atropine par son action parasympatholytique provoquera une accélération cardiaque qui permettra d'apprécier la valeur du tonus vagal.

LIN et HORVATH (1972) ont ainsi calculé les valeurs des tonus sympathique et parasympathique :

$$f_c (\text{repos}) = f_{c_0} + f_c - f_{c_p} \quad (1)$$

$$f_c (\text{atropine}) = f_{c_0} + f_c \quad (2)$$

$$f_c (\text{propranolol}) = f_{c_0} - f_{c_p} \quad (3)$$

où f_c (repos), f_c (atropine) et f_c (propranolol) sont respectivement la f_c de repos avant les injections, la f_c maximale après le traitement à l'atropine et la f_c minimale après le traitement au propranolol. f_{c_0} représente ce que JOSE et STITT (1969) appellent la f_c intrinsèque et f_{c_s} et f_{c_p} correspondent à la valeur de l'augmentation d'origine sympathique de la f_c intrinsèque et d'autre part à la valeur de la diminution de cette même fréquence sous l'action du parasympathique.

$$\text{Eq 2} - 1 \quad f_c (\text{atropine}) - f_c (\text{repos}) = f_{c_p} \quad (4)$$

$$\text{Eq 1} - 3 \quad f_c (\text{repos}) - f_c (\text{propranolol}) = f_{c_s} \quad (5)$$

Le calcul de f_{c_0} se fait alors aisément en substituant f_{c_p} et f_{c_s} par leur valeur dans (1). De ces données, le tonus sympathique et le tonus parasympathique peuvent être calculés selon la méthode de WALSH (1969) :

$$\text{tonus sympathique} = (f_{c_s} / f_{c_0}) \times 100$$

$$\text{tonus parasympathique} = (f_{c_p} / f_{c_0}) \times 100$$

	WA	SD	t	P
Repos	310 ± 21	348 ± 18	4.47	<.001
Après atropine (1 mg/kg)	432 ± 32	401 ± 31	2.25	<.05
Effet parasymphathique	122 ± 19	53 ± 27	6.90	<.001
Repos	322 ± 17	345 ± 20	2.78	<.02
Après propranolol (8 mg/kg)	289 ± 10	297 ± 21	1.21	N.S.
Effet sympathique	33 ± 12	48 ± 13	2.73	<.02
f_{c_0}	402 ± 23	352 ± 36	3.88	<.001
Tonus sympathique (en p.100 f_{c_0})	8.4 ± 3.2	14 ± 4.7	3.23	<.01
Tonus parasymphathique (en p.100 f_{c_0})	30.2 ± 3.1	14.5 ± 6.6	7.06	<.001

Tableau 24 : Contrôle de la fréquence cardiaque du rat par le système nerveux autonome.

Les valeurs de f_c , exprimées en c/mn, correspondent aux moyennes (+ l'écart-type) mesurées sur 12 rats de souche WA et 12 rats de souche SD.

Les valeurs de f_{c_0} (fréquence cardiaque intrinsèque) ont été calculées à partir des équations exposées ci-dessus.

Les résultats de ces calculs exposés sur le tableau 24 nous permettent de conclure à l'existence d'un tonus sympathique significativement plus faible chez les rats WA. L'hypothèse émise antérieurement est donc vérifiée mais on constate par ailleurs que ces mêmes rats possèdent un tonus parasymphathique significativement plus élevé que celui des animaux SD. Les rats WA les plus réactifs dans l'O.F. apparaissent donc comme des animaux vagotoniques, c'est-à-dire présentant un tonus vagal plus développé que le tonus sympathique. Au contraire, les rats qui défèquent moins dans l'O.F. semblent posséder

un équilibre neurovégétatif différent. On observe, en effet, chez ces animaux que le rythme intrinsèque calculé est très proche du rythme de repos ; l'activité accélératrice du S.N. sympathique apparaît, semble-t-il, contrebalancée par un frein vagal de même importance. Il faut cependant conserver une certaine prudence quant à l'interprétation physiologique de ces résultats obtenus par des méthodes pharmacologiques. On peut, en effet, penser qu'il existe des différences de sensibilité aux drogues selon les souches comme pourrait le laisser supposer le décalage de réaction au propranolol qui semble apparaître dans le décours temporel des variations de la f_c (figure 33). C'est pourquoi des études complémentaires, entreprises par des méthodes plus physiologiques telles que la sympathectomie ou la vagotomie sont souhaitables. Néanmoins, ce travail vient confirmer une différence d'équilibre neurovégétatif déjà supposée par les résultats antérieurs entre les rats déféquant beaucoup dans l'O.F. et ceux qui défèquent peu.

La confirmation de l'existence d'une activité adrénosympathique plus basse chez les rats de forte réactivité émotionnelle nous a encouragé à supposer la présence chez ces animaux d'un métabolisme de base également plus faible. On sait, en effet, le rôle joué par l'adrénaline sur le métabolisme et l'intervention de la fréquence cardiaque sur la consommation d'oxygène. D'autre part, FEUER et BROADHURST (1962) ont noté chez les rats MR une activité thyroïdienne réduite et plus récemment BLIZARD et CHAI (1972) ont montré à partir de lignées de souris sélectionnées pour leur fonctionnement thyroïdien différent que la lignée relativement hypothyroïdienne déféquait significativement plus dans l'O.F. Par conséquent, ces résultats ainsi que les résultats partiels de WATSON (1960) abordant les différences constitutionnelles entre les rats Maudsley nous amenèrent à aborder l'étude du métabolisme de ces animaux appartenant à des souches de réactivité émotionnelle différente.

3 - Recherche d'une éventuelle répercussion sur le métabolisme énergétique des différences neuro-végétatives

L'évaluation du métabolisme énergétique s'est faite par une méthode de calorimétrie indirecte en mesurant la consommation d'oxygène (\dot{V}_{O_2}). On a pour cela utilisé un dispositif de mesure continue de la consommation d'oxygène, inspiré de celui de BARGETON (1949) et modifié par PERTUZON et RADZISZEWSKI (1969).

COLLACHE (1974) a comparé les souches W_A et SD lors de deux séries expérimentales regroupant 10 rats W_A et 15 rats SD, de 300 g en moyenne.

Une série expérimentale a ensuite été réalisée avec les rats Maudsley à partir de 6 rats mâles MR de 330 g environ et 5 rats mâles MNR du même âge pesant en moyenne 260 g.

Ces comparaisons qui concernent d'abord le métabolisme basal se sont étendues ensuite, en modifiant la température, à une comparaison des courbes de thermogénèse entre 18 et 33°C. Par ailleurs, des enregistrements simultanés de la fréquence cardiaque nous ont permis de connaître plus précisément l'influence de la température ambiante sur la f_C du rat au repos et d'en déduire la relation qui existe entre \dot{V}_{O_2} et f_C . Mais les résultats de ces mesures ont été rapportés par ailleurs (BERNET et coll., 1975) et ne seront pas abordés ici.

Préalablement à toute mesure, les animaux sont placés 3 fois pendant 3 heures dans l'appareil de mesure du métabolisme afin de les familiariser aux conditions expérimentales.

Les rats sont mis à la diète hydrique au moins 14 h avant chaque mesure. Après l'introduction de l'animal dans la chambre respiratoire, on attend en moyenne 50 minutes avant les premières mesures de métabolisme. Les mesures sont faites en régime stationnaire, le rat au repos, immobile, les yeux fermés. Dans ces conditions, la respiration

est régulière et la fréquence cardiaque stable ainsi qu'on a pu le vérifier. Seules les valeurs qui se répètent au moins trois fois successivement, sont considérées comme valables.

Chaque valeur correspond au temps nécessaire à la consommation de 25 ml d'O₂ mesurée dans les conditions ATPS, puis exprimée dans les conditions STPD. La consommation d'oxygène est ensuite rapportée au mètre carré de surface corporelle et à l'heure, et traduite en valeurs de métabolisme énergétique suivant l'équation :

$$\text{métabolisme en k.cal m}^{-2} \text{ h}^{-1} = \frac{x \text{ ATPS} \cdot c \cdot 4.80}{S}$$

x = quantité d'oxygène consommée en une heure exprimée en litres dans le système ATPS

c = coefficient de correction ATPS/STPD

4.80 = nombre de kcal dégagées dans l'organisme par litre d'O₂ consommé

S = surface corporelle du rat calculée à partir du poids P exprimé en grammes par la relation de HILL et HILL (cités d'après D'AMOUR et BLOOD, 1953) $S = 10 P^{2/3}$

Le métabolisme basal, c'est-à-dire le métabolisme de repos à la température de neutralité thermique, située aux environs de 29°C, est le même d'une part pour les rats W_A et SD et d'autre part pour les rats MR et MNR. Les valeurs moyennes des différentes souches sont rapportées à la figure 35.

Les niveaux métaboliques plus faibles des rats Maudsley se justifient probablement par l'âge avancé (un an) de ces animaux au moment des mesures (trois mois environ pour les rats des autres souches).

COLLACHE (1974) souligne d'autre part que l'évolution du métabolisme de repos en fonction de la température ambiante est strictement identique chez les rats W_A et SD.

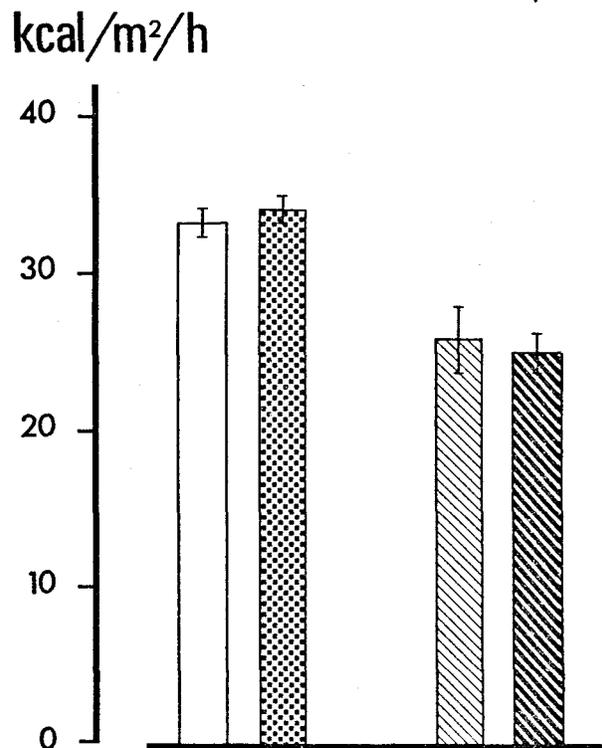


Figure 35

Comparaison du métabolisme basal chez des rats de souches différentes : WA (en blanc), SD (en noir et blanc), MR (hachures fines) et MNR (hachures épaisses).

Chaque valeur moyenne est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

Les courbes de thermogénèse des rats MR et MNR présentées sur la figure 36 ne permettent pas non plus de conclure à un décours différent.

Il n'apparaît donc pas possible de confirmer l'hypothèse initiale d'une différence de métabolisme entre les souches de rats de réactivité émotionnelle différente. Les résultats de WATSON (1960) soulignent pourtant que les rats MR diffèrent des MNR par leur prise de nourriture et par leurs excréments. Ces derniers absorbant davantage d'eau et d'aliments solides, tout en urinant et défécant plus. L'auteur conclue

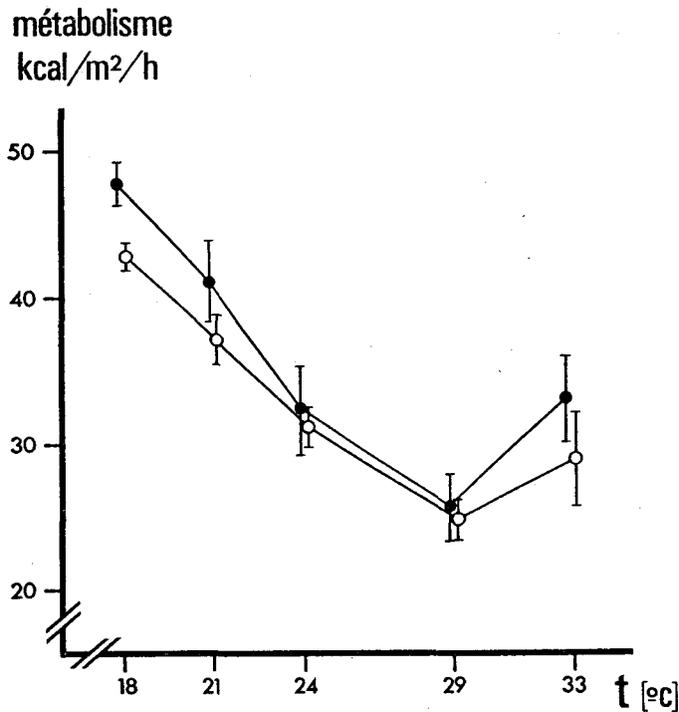


Figure 36

Evolution du métabolisme de repos moyen de deux lots de rats MR (ronds pleins) et MNR (ronds évidés) en fonction de la température ambiante.

Les valeurs moyennes sont encadrées de \pm l'écart-type de la moyenne.

alors à l'existence d'un métabolisme général plus bas chez les rats MR. Deux hypothèses sont alors émises :

- la lignée MR montre un vieillissement prématuré comparé à la lignée MNR. Cette hypothèse s'avère insuffisante selon WATSON pour justifier les différences observées ;

- la lignée MR présente une activité thyroïdienne inférieure à celle des rats MNR. Les travaux de FEUER et BROADHURST (1962) confirment cette hypothèse. Le contenu en iode et l'iodo lié aux protéines (PBI) sont inférieurs chez les MR. L'incorporation de KI^{131} , de même que le débit des hormones excrétées par la thyroïde sont plus faibles chez

ces mêmes animaux qui présentent pourtant des glandes plus grosses. Mais la différence est due au contenu plus élevé des thyroïdes en eau chez les rats qui défèquent le plus dans l'O.F.. L'étude histologique des thyroïdes de ces animaux révèle d'autre part l'existence d'un épithélium sécrétoire moins actif. Cette relative hypothyroïde se révèle associée à des teneurs plus basses en TSH hypophysaire et plasmatique.

Plus récemment, IMADA (1970) confirme les données de WATSON en montrant que les rats MNR absorbent par jour davantage de nourriture que les rats plus réactifs et présentent dans leur cage une défécation journalière relativement supérieure en poids. Mais l'évolution du métabolisme en appréciant les prises d'aliment et les excrétions, d'un point de vue purement pondéral, apparaît très imprécise. En effet, cette méthode ne renseigne que très approximativement sur l'énergie métabolisable fournie à l'organisme. D'autre part, elle ne renseigne pas sur les quantités respectives d'énergie dépensée et d'énergie potentielle accumulée dans les réserves. L'absence de différence observée au niveau de l'énergie dépensée (\dot{V}_{O_2}) laisse donc prévoir une différence au niveau de l'énergie potentielle des réserves. Les rats MR présentent en effet, à âge égal, un poids supérieur à celui des rats MNR. Les dépôts graisseux sont effectivement plus développés chez les rats réactifs selon WATSON (1960).

On observe donc que la f_c de repos et l'excrétion urinaire des CA relativement plus faibles chez les rats réactifs, qu'il s'agisse des rats WA ou des rats MR, ne sont pas associées à une consommation d' O_2 relativement moins élevée. Or, physiologiquement, la consommation d'oxygène est liée à la fréquence cardiaque par la relation :

$$\dot{V}_{O_2} = f_c \cdot V_s (Ca_{O_2} - C\bar{V}_{O_2})$$

dans laquelle \dot{V}_{O_2} est exprimée en ml d'oxygène par mn, V_s est le volume systolique en ml de sang par battement cardiaque et

$Ca_{O_2} - C\bar{V}_{O_2}$ est la différence de concentration artério-veineuse d'oxygène en ml d'oxygène par ml de sang. Cette relation nous permet donc de supposer l'existence chez les rats W_A et MR d'un volume systolique relativement supérieur ou d'une meilleure utilisation tissulaire de l'oxygène correspondant à une meilleure adaptation cardiovasculaire.

E - CONCLUSION

En conclusion, on a pu mettre en évidence au cours de ce chapitre l'existence d'une excrétion des CA urinaires plus basse chez les rats émotionnellement les plus réactifs, qu'il s'agisse des rats W_A ou des rats MR. Cette différence, plus marquée au niveau de l'adrénaline, s'accompagne, par ailleurs, d'une teneur moins élevée en cette amine au niveau des surrénales.

Corrélativement, les f_c de repos des rats les plus réactifs se situent à des niveaux plus bas, bien que les teneurs en NA cardiaque n'aient pas permis d'observer d'écarts significatifs.

La différence de réactivité dans l'O.F. s'accompagne dans la plupart des séries expérimentales d'une différence de réactivité du système adrèno-sympathique aux agressions. Les rats les plus réactifs dans l'O.F. présentent le plus souvent une augmentation relativement plus marquée des CA urinaires, en particulier de l'A.. La fréquence cardiaque de ces animaux subit, de la même façon, des variations consécutives à la prise en main beaucoup plus importantes.

L'hypothèse de l'existence d'un tonus sympathique plus faible chez les rats qui défèquent le plus dans l'O.F. s'est trouvée confirmée chez les rats W_A . Mais il est apparu d'autre part qu'à ce tonus sympathique plus faible se trouve associé un tonus vagal prédominant.

La réactivité émotionnelle évaluée dans l'O.F. apparaît donc davantage liée à l'équilibre neuro-végétatif plutôt qu'à la seule activité adrénosympathique.

CHAPITRE III

ETUDE DE LA RELATION

ENTRE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE

ET L'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF AU NIVEAU CENTRAL

A - <u>TECHNIQUES</u>	182
I - TECHNIQUES NEUROCHIMIQUES	182
1 - Extraction des amines cérébrales	182
2 - Dosage des neuromédiateurs	183
a - noradrénaline	183
b - dopamine	183
c - sérotonine	184
II - TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES	186
1 - Lésions électrolytiques	186
2 - Contrôles histologiques	187
B - <u>PROTOCOLE</u>	188
I - DOSAGE DES NEUROMEDIATEURS CEREBRAUX	188
1 - Série RS ₁	188
2 - Série RS ₂	188
II - LESIONS ELECTROLYTIQUES	190
1 - Série L ₁	191
2 - Série L ₂	191
3 - Série L ₃	191
C - <u>RESULTATS</u>	193
I - TENEURS EN AMINES CEREBRALES	193
1 - Série RS ₁	193
2 - Série RS ₂	193
a - noradrénaline	194
b - dopamine	196
c - sérotonine	198
3 - Comparaison des séries RS ₁ et RS ₂	199

II - EFFETS DES LESIONS DE LA PARTIE POSTERIEURE DE LA SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE	201
1 - Lésions unilatérales	201
a - comportement dans l'O.F.	201
b - excrétion des CA urinaires	201
2 - Lésions bilatérales	203
a - comportement dans l'O.F.	203
b - excrétion des CA urinaires	206
c - fréquence cardiaque de repos	207
D - <u>DISCUSSION</u>	
I - INFLUENCE DES CHOCS ELECTRIQUES SUR LA TENEUR DU CERVEAU EN AMINES BIOGENES	210
1 - Données bibliographiques	210
2 - Interprétation des résultats	214
a - noradrénaline	214
b - dopamine	214
c - sérotonine	214
II - CONCOMITANTS NEUROCHIMIQUES DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE	215
III - EFFETS DES LESIONS DE LA SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE POSTERIEURE	218
E - <u>CONCLUSION</u>	223

Il s'agit de préciser, au cours de ce chapitre, la nature de la relation qui est apparue entre la réactivité émotionnelle et l'équilibre neuro-végétatif. Pour cela, deux approches différentes seront employées.

On se demandera d'abord si les différences de réactivité émotionnelle et les différences d'équilibre neuro-végétatif ne sont pas liées, au niveau central, à l'activité de certains systèmes neuronaux caractérisés par leurs neuromédiateurs. L'hypothèse de BRODIE et SHORE (1957), reprise par de nombreux chercheurs, en particulier par ELLISON (1975, 1976) nous y encourage. Pour ces auteurs, il existerait un antagonisme fonctionnel entre les systèmes noradrénergique et sérotoninergique qui se répercuterait sur les activités somato-végétatives. L'étude des teneurs en neuromédiateurs au repos et après une agression chez des rats de réactivité émotionnelle différente est donc susceptible de nous apporter des éléments de réponse.

Sans chercher à mettre en évidence les contrôles encéphaliques de la réactivité émotionnelle, on interviendra ensuite, en pratiquant des lésions électrolytiques, au niveau de structures reconnues pour la modifier. A la suite de ces interventions, on observera alors les répercussions éventuelles sur l'activité du système adrèno-sympathique et sur la fréquence cardiaque.

A - TECHNIQUES

Deux catégories de techniques ont été utilisées : des techniques neurochimiques pour doser les principales amines cérébrales et des techniques neurophysiologiques de lésions stéréotaxiques.

I - TECHNIQUES NEUROCHIMIQUES

Les dosages de la noradrénaline (NA), de la sérotonine (5HT) et de la dopamine (DA) cérébrales sont évidemment précédés de leur extraction.

1 - Extraction des amines cérébrales

La technique utilisée est celle décrite par ANTON et SAYRE (1972) dont le principe revient à SHORE et OLIN (1958). Elle a été décrite de façon détaillée au chapitre II pour l'extraction de la noradrénaline cardiaque. Il faut noter pourtant que ANTON et SAYRE (1972) préconisent une purification supplémentaire par le diethyl ether, pour la sérotonine. Des essais préliminaires nous ont montré que cette étape n'améliorait pas le rendement de la technique, c'est pourquoi les dosages de NA, DA et 5HT ont été réalisés à partir de l'HCl 0.01 N qui a permis d'extraire les amines de la phase organique. Cette méthode plus rapide était d'ailleurs déjà utilisée par MAICKEL et coll. (1968) et plus récemment SCHLUMPF et coll. (1974) l'ont recommandée pour une micro-méthode.

2 - Dosage des neuromédiateurs

a) noradrénaline

La méthode de dosage utilisée est la méthode fluorimétrique de EULER et LISHAJKO, décrite au chapitre II.

b) dopamine

Le dosage fluorimétrique de la dopamine est basé, comme pour l'A et la NA, sur la formation de dérivés hydroxyindoliques fluorescents. ANTON et SAYRE (1964, 1972) recommandent le périodate comme agent oxydant pour la DA plutôt que le ferricyanure ou l'iode. Ils rejoignent en cela WEIL-MALHERBE (1968). C'est cette méthode fluorimétrique d'ANTON et SAYRE (1964) que nous avons utilisée.

α - réactifs :

- Ethanol, 70 p.100
- Tampon phosphate, pH 7,0 - 0,5 M

On prépare une solution molaire de KH_2PO_4 ajustée à pH 7,0 par NaOH 1 N. On dilue ensuite avec de l'eau bidistillée pour obtenir une solution 0,5 M.

- Périodate de sodium ($NaIO_4$), solution extemporanée à 0,5 p.100
- Sulfite alcalin : 5 ml de solution extemporanée contenant 125 mg de Na_2SO_3 anhydre dissous dans 0,5 ml d'eau et 4,5 ml de NaOH 5 N.
- Tampon citrate, pH 4,0 - 0,5 M

On ajuste une solution d'acide citrique 1,0 M à pH 4,0 avec une solution molaire de NaOH. On dilue ensuite avec de l'eau bidistillée pour obtenir un tampon 0,5 M.

- Acide phosphorique 3 M
- Acide chlorhydrique 5 N
- Solution de dopamine 10^{-6} dans HCl 0,1 N

β - technique :

- A 0,2 ml de solution à doser, ajouter 0,01 ml d'éthanol et 0,10 ml de tampon phosphate.

- Ajouter 0,02 ml de la solution de périodate et ensuite ajouter rapidement 0,10 ml de la solution de sulfite.

- Aussi rapidement que possible, ajouter en ordre, en mélangeant à chaque fois :

0,28 ml d'eau

0,10 ml de tampon citrate

0,17 ml d'acide phosphorique

- On mesure la fluorescence à 338 nm pour la lumière d'activation et 388 nm pour la lumière de fluorescence.

- Le blanc est obtenu en faisant subir un traitement identique à 0,2 ml d'HCl 0,01 N.

- Le rendement de l'extraction et du dosage, calculé sur 20 mesures, est de 66 p.100 ($\sigma = 12$ p.100)

c) sérotonine

Parmi les techniques de dosage de la 5 HT, il faut citer la technique d'acidification de BOGDANSKI et coll. (1956). La technique à la ninhydrine de SNYDER et coll. (1965). La première a l'inconvénient d'être peu sensible et la seconde d'être peu spécifique. La technique la plus spécifique, selon les auteurs, est celle d'ANTON et SAYRE, par contre la plus sensible reste la technique de MAICKEL et coll. (1968) à l'ortho-phthaldialdéhyde (OPT). Une étude comparative de ces deux techniques nous a permis de le vérifier (v. figure 37). C'est pourquoi, on a retenu la méthode à l'OPT de MAICKEL et coll. (1968)

 α - réactifs :

- Ortho-phthaldialdéhyde :

10 mg sont dissous dans 100 ml d'acide chlorhydrique 10 N.

La solution est préparée juste avant usage.

- Sérotonine créatinine sulfate :

des solutions standards sont préparées dans HCl 0,01 N.

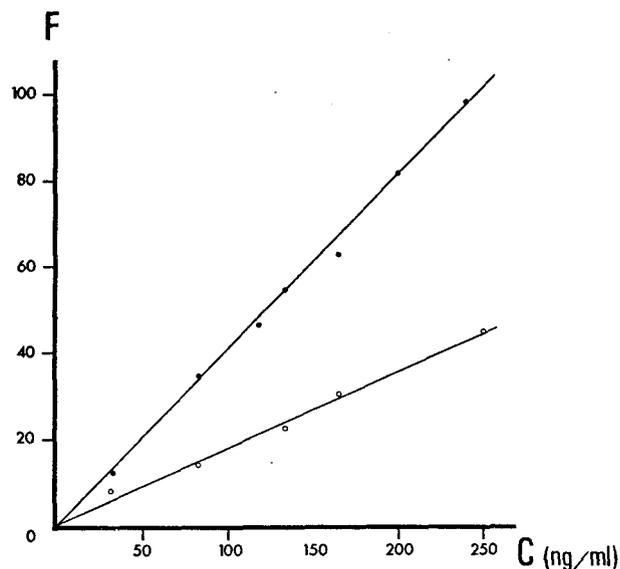


Figure 37

Comparaison de la fluorescence (F) développée par des solutions de 5HT à différentes concentrations (C) dosées selon les techniques d'ANTON et SAYRE (1972) (cercles vides) et MAICKEL et coll. (1968) (cercles pleins).

β - technique :

A 1,2 ml d'extrait acide ou de solution standard contenant la sérotonine à doser, on ajoute 1,8 ml de solution d'orthophthaldialdéhyde. Les tubes sont placés au bain marie à 100°C pendant dix minutes.

Après refroidissement, la lecture est faite au spectrofluorimètre aux longueurs d'onde de 360 et 470 nm.

Le blanc est obtenu en remplaçant l'extrait acide par 1.2 ml d'HCl 0.01 N.

- le rendement de l'extraction et du dosage calculé sur 12 mesures est de 55 p.100 ($\sigma = 17,2$ p.100).

II - TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES

1 - Lésions électrolytiques

Les lésions électrolytiques ont été effectuées sur l'animal préalablement anesthésié au Nembutal (5 mg/100 g). La tête du rat est mise en place dans un appareil stéréotaxique (PRECISION CINEMATOGRAPHIQUE), équipé d'un micromètre à compteur (modèle K2C). La fixation de la tête est réalisée à l'aide de deux barres d'oreille et d'une pince nasale. La distance interaurale, après serrage modéré, doit être, comme le recommande LIBOUBAN (1964), d'environ 14 mm. Une différence de 2 mm, soit par excès, soit par défaut, est l'indice d'une mauvaise fixation. Les incisives sont placées en avant de la barre du dispositif de fixation buccale. Le déplacement de celui-ci vers l'avant, jusqu'à sentir la résistance des incisives, permet de régler la distance antéro-postérieure. La pince nasale est alors appliquée sur le museau avec soin afin d'éviter des déplacements latéraux.

On a utilisé la méthode stéréotaxique mise au point par DE GROOT (1972). Le plan horizontal de référence (H0.0) est tangent à la partie supérieure de la barre d'incisive et passe par les commissures antérieure et postérieure. Il est situé à 5 mm au-dessus de la droite qui relie les deux conduits auditifs. Le plan vertical est perpendiculaire au plan horizontal ainsi défini. Ce plan vertical sagittal médian de référence passe par un repère osseux, le lambda qui est le point de rencontre de la suture sagittale avec la suture située entre l'os interpariétal et les deux pariétaux.

Les lésions ont été réalisées par le passage, au moyen d'une électrode coaxiale, d'un courant cathodique continu de 2 mA pendant 10 s en chaque point.

A la fin de chaque expérimentation, les cerveaux sont prélevés et préparés en vue de contrôles histologiques.

2 - Contrôles histologiques

Le contrôle histologique permettant de préciser l'emplacement et l'extension des lésions a été fait sur des coupes transversales sériées de l'encéphale après congélation.

La fixation du cerveau est au préalable réalisée par perfusion de l'animal sous anesthésie profonde. La technique de perfusion est celle préconisée par WOLF (1971). Après ouverture de l'abdomen et de la cage thoracique, le coeur est dégagé du péricarde. L'aiguille à perfusion, dirigée vers l'aorte après pénétration au niveau de la pointe du ventricule gauche, est maintenue par clampage. Le mur du ventricule droit étant incisé, on injecte environ 50 ml d'une solution de formol neutre à 10 p.100. La tête de l'animal est ensuite prélevée et placée pendant dix jours dans le liquide fixateur. Le cerveau est alors extrait de la boîte crânienne et sa fixation est achevée en le laissant trois jours dans le formol.

Le cerveau est congelé à la neige carbonique et débité en coupes transversales (50 μ) à l'aide d'un microtome LEITZ (modèle 1310)

Les coupes sont ensuite colorées avec du crésyl violet. Un examen à la loupe binoculaire permet alors de localiser avec précision les lésions.

B - PROTOCOLE

I - DOSAGES DES NEUROMEDIATEURS CEREBRAUX

Les dosages des neuromédiateurs cérébraux ont été effectués au cours des séries expérimentales RS₁ et RS₂ déjà décrites au chapitre II.

1 - Série RS₁

On rappellera que la série RS₁ a été réalisée avec 20 rats Wistar WA et 20 rats SD. Pour chaque souche, dix rats ont servi de témoins et les dix autres ont subi cinq séances de chocs électriques. A la fin de la cinquième séance, les animaux sont sacrifiés et congelés dans l'azote liquide.

Les cerveaux sont ensuite prélevés, sans l'hypophyse, et l'extraction des amines est réalisée avant les dosages proprement dits.

2 - Série RS₂

La série RS₂ comporte trois groupes de 12 rats, deux groupes de souche Wistar avec 12 rats WA et 12 rats WI et un groupe de souche SD. Pour chaque groupe, six animaux ont servi de témoins alors que les six autres subissaient des chocs électriques. Après la cinquième et dernière séance de stimulation, les animaux étaient décapités et l'encéphale, prélevé immédiatement, était cette fois disséqué en plusieurs parties selon une technique voisine de celle de GLOWINSKI et IVERSEN (1966) et réalisée par LEGRAND (1969).

On a étudié les teneurs en amines des quatre régions suivantes :

- zone corticale (C)
- zone mésencéphalo-diencéphalique (M.D.)
- zone hypothalamique proprement dite (H)
- zone bulbo-pontique (B.P.)

Le protocole expérimental comporte :

- une première section transversale qui sépare le rhombencéphale du reste du cerveau. L'élimination du cervelet de cette portion postérieure permet d'obtenir la zone ponto-bulbaire.
- une deuxième section transversale au niveau du chiasma optique, passant par la commissure antérieure sépare le cérébrum en deux parties. La partie la plus antérieure sera regroupée avec le cortex de l'autre partie pour donner la zone corticale.

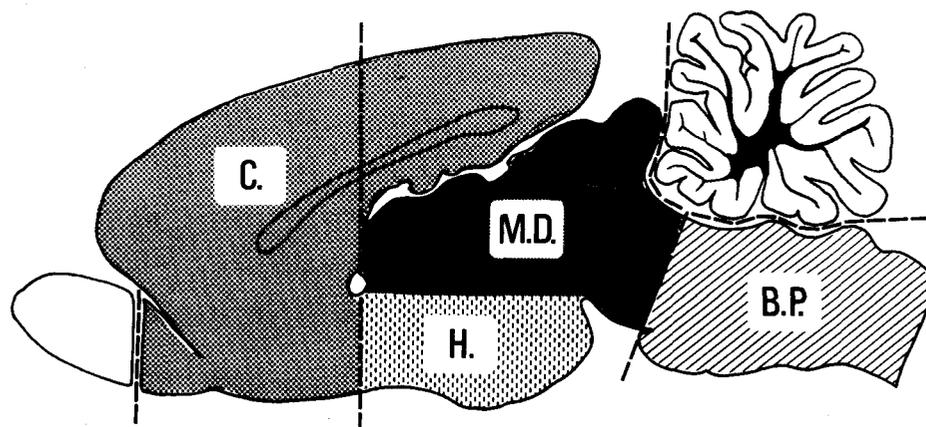


Figure 38

Représentation schématique des différentes portions encéphaliques disséquées.

(Légende dans le texte)

De la partie la plus postérieure, privée du cortex, on prélèvera la zone hypothalamique en prenant la commissure antérieure comme plan de référence horizontale et les tubercules mammillaires comme limite postérieure. Il restera alors une région comprenant approximativement le mésencéphale et le diencéphale (à l'exclusion de l'épiphyse et de l'hypophyse), c'est la zone mésencéphalo-diencéphalique.

Les dissections sont réalisées sur lame de verre refroidie. L'extraction et le dosage des amines sont effectués immédiatement après.

II - LESIONS ELECTROLYTIQUES

Les effets des lésions électrolytiques de la substance grise centrale ont été étudiés sur les rats les plus réactifs dans l'O.F., c'est-à-dire les rats Wistar W_A . Le protocole est le suivant :

- passage de tous les rats dans l'O.F. 3 jours consécutifs pour apprécier leur réactivité émotionnelle,
- séparation du lot en deux groupes d'animaux, de même réactivité, un groupe de témoins et un groupe d'animaux devant subir des lésions,
- cinq passages des deux groupes de rats dans les cages à métabolisme pour le recueil urinaire et le dosage des CA. Chaque recueil dure 16 h entre 17 h et 9 h le lendemain,
- lésions électrolytiques sur le groupe expérimental, suivies de huit jours de repos,
- passage de tous les rats dans l'O.F., 3 jours consécutifs,
- puis de nouveau, passage des deux groupes de rats dans les cages à métabolisme pour le recueil urinaire et les dosages correspondants.

Trois séries expérimentales ont été réalisées L_1 , L_2 et L_3 .

1 - Série L₁

20 rats Wistar W_A, mâles de 200 g ont été utilisés, 10 rats ont servi de témoins et 10 rats ont subi des lésions unilatérales de la partie postérieure de la substance grise périaqueducale. Les coordonnées utilisées sont celles de VERGNES et CHAURAND (1973) ; le lambda servant de référence :

<i>Antéro-postérieur</i>	<i>Médio-latéral</i>	<i>Dorso-ventral</i>
<i>0,5 mm en avant du lambda</i>	<i>0,5 mm</i>	<i>5,5 et 6,2 mm</i>
<i>0,8 mm en arrière du lambda</i>	<i>0,7 mm</i>	<i>5,5 et 6,2 mm</i>

Le protocole expérimental est celui décrit plus haut. Toutefois, les recueils urinaires, après les lésions, au nombre de trois ont été réalisés sept jours après les lésions et se sont répartis sur une semaine.

2 - Série L₂

38 rats Wistar W_A, mâles de 280 g ont été utilisés, 19 rats ont servi de témoins et 19 rats ont subi des lésions bilatérales de la partie postérieure de la substance grise périaqueducale, selon les mêmes coordonnées que précédemment.

Le même protocole expérimental a été suivi. Les recueils urinaires après les lésions ont été réalisés deux semaines après celles-ci et se sont répartis sur une période d'un mois.

3 - Série L₃

30 rats Wistar W_A, mâles, de 350 g ont été utilisés : 10 rats ont servi de témoins et 20 rats ont subi des lésions bilatérales de la partie postérieure de la substance grise périaqueducale.

Le protocole expérimental est voisin des précédents. Mais il comporte en plus quatre mesures de f_c de repos prises sur tous les animaux ; deux mesures, les 5e et 6e jours avant la période des lésions et deux mesures, les 14e et 15e jours après cette période.

Les mesures de f_c sont effectuées avec des électrodes-épingles et selon un protocole déjà décrit au chapitre II. Trois semaines séparent les mesures effectuées avant et après les lésions.

C - RESULTATS

Comme pour la description des techniques et du protocole, on distinguera les résultats concernant d'une part les teneurs en amines cérébrales et d'autre part les effets des lésions électrolytiques.

I - TENEURS EN AMINES CEREBRALES

On considèrera successivement les résultats des 2 séries expérimentales.

1 - Série RS₁

L'ensemble des résultats est présenté sur la figure 39. On constate qu'il n'existe pas de différences significatives entre les deux souches, qu'il s'agisse des animaux témoins ou stimulés. D'autre part, les chocs électriques n'ont pas provoqué de modifications sensibles dans la teneur en amines cérébrales des rats. On peut donc comparer les souches en regroupant les valeurs obtenues sur les rats témoins et stimulés. Cette comparaison confirme la similitude des teneurs en amines cérébrales des rats WA et SD.

2 - Série RS₂

On considèrera d'abord les résultats obtenus sur chacune des portions encéphaliques pour chaque amine biogène.

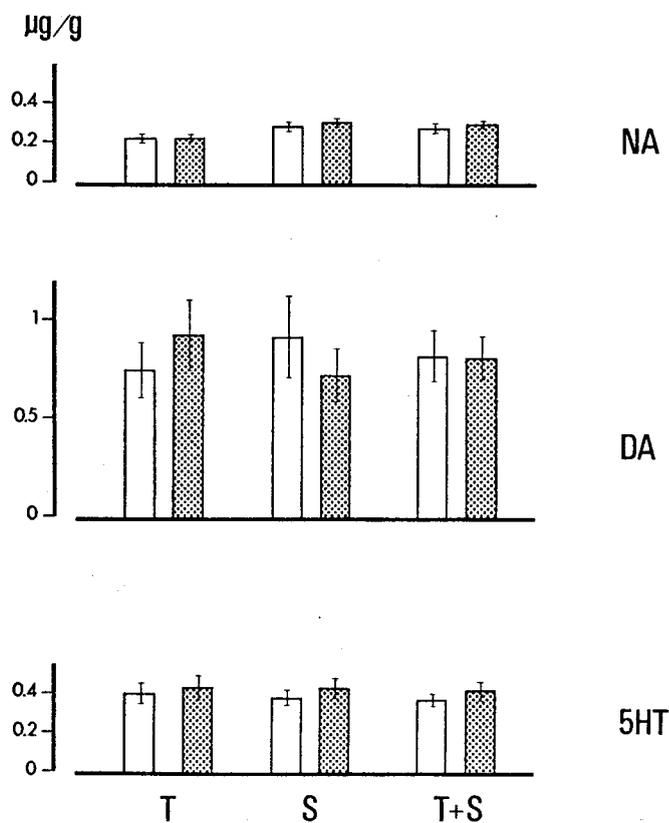


Figure 39

Série RS₁. Teneur cérébrale en noradrénaline (NA), dopamine (DA) et sérotonine (5HT), exprimée en µg/g.

T : dix rats témoins de souche W_A (en blanc) et SD (en gris foncé)

S : dix rats stimulés des mêmes souches.

Chaque moyenne est encadrée de + son écart-type.

a) la noradrénaline

Les différentes moyennes sont présentées à la figure 40. Deux comparaisons statistiques ont d'abord été faites d'une part entre les animaux témoins et stimulés d'une même souche et d'autre part entre les animaux de souches différents témoins ou stimulés.

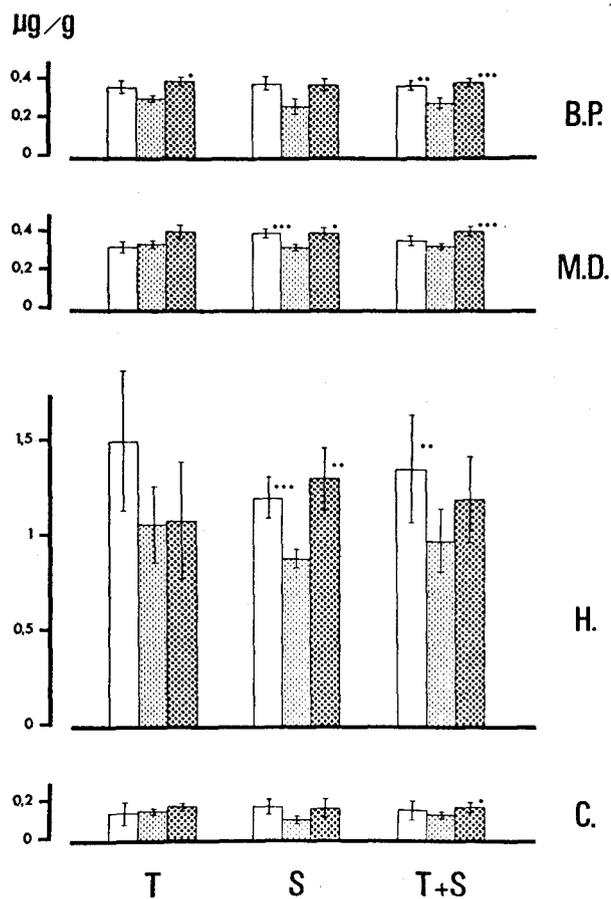


Figure 40

Teneur en noradrénaline de différentes portions cérébrales exprimée en $\mu\text{g/g}$.

B.P. : portion bulbo-pontique

M.D. : portion mésencéphalo-diencéphalique

H : portion hypothalamique

C : portion corticale

T : rats témoins de souche W_A (en blanc), W_I (en gris clair), et SD (en gris foncé)

S : rats stimulés des trois souches

T + S : ensemble des rats pour chaque souche.

Chaque valeur correspond à la moyenne de six ou douze (T + S) animaux + son écart-type.

* P < .05 ; ** P < .02 ; *** P < .001 par rapport aux rats W_I

α - influence des chocs électriques :

Comme dans la série expérimentale précédente, on n'observe pas de modifications significatives de la teneur en NA cérébrale. Seule la portion mésencéphalo-diencéphalique des animaux W_A présente une augmentation de 23,5 p.100 significative à un seuil inférieur à .10. D'autre part, on observe chez les rats W_I que la teneur en NA tend à diminuer dans toutes les zones cérébrales explorées.

β - comparaison des souches :

Trois comparaisons ont été effectuées : la première entre les témoins des trois souches, la deuxième entre les animaux stimulés et la troisième en regroupant pour chaque souche témoins et stimulés.

Chez les témoins, la zone ponto-bulbaire des rats W_I est significativement plus pauvre en NA que celle des rats SD.

Chez les stimulés, toutes les zones cérébrales des rats W_I présentent une teneur plus faible en NA que celle des rats W_A et SD.

En regroupant les résultats, les rats W_I maintiennent cette différence de façon variable selon les zones.

b) la dopamine

Les résultats sont présentés à la figure 41. Comme précédemment on étudiera l'influence des chocs électriques puis la comparaison des différentes souches.

α - influence des chocs électriques :

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les animaux témoins et stimulés.

B - comparaison des souches :

Les territoires ponto-bulbaires et mésencéphalo-diencephaliques des animaux témoins W_1 apparaissent plus pauvres en DA que ceux des rats

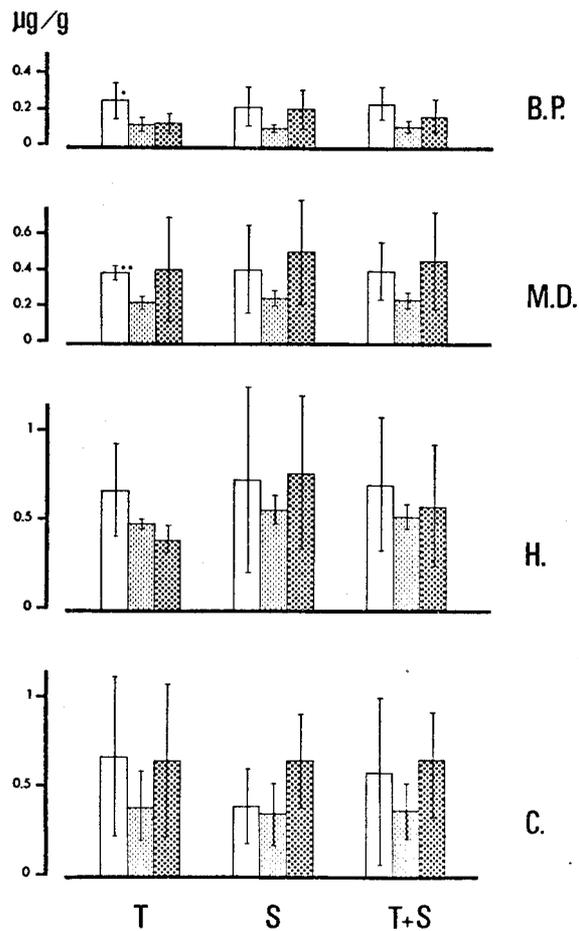


Figure 41

Série RS_2 . Teneur en dopamine de différentes portions cérébrales exprimée en $\mu\text{g/g}$.

Pour l'explication des symboles, se reporter à la figure 40.

* $P = .10$; ** $P < .01$ par rapport aux rats W_1 .

WA. Après les chocs, la différence n'est plus significative mais elle se maintient cependant.

c) la sérotonine

Les résultats sont présentés à la figure 42.

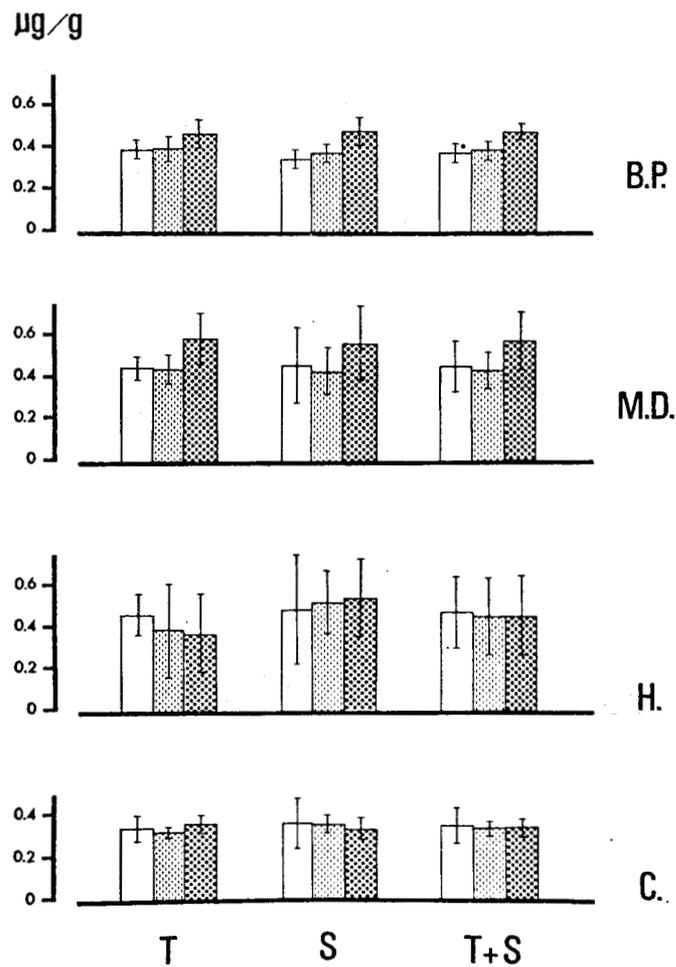


Figure 42

Série RS₂. Teneur en sérotonine de différentes portions cérébrales exprimée en µg/g.

Pour l'explication des symboles, se reporter à la figure 40.

* P < .05 par rapport aux rats SD.

α - influence des chocs électriques :

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les animaux témoins et stimulés.

β - comparaison des souches :

Les territoires ponto-bulbaires et mésencéphalo-diencéphaliques des rats SD tendent, chez les témoins comme chez les stimulés, à présenter un taux de 5HT plus élevé que celui des rats des deux souches Wistar. Cette différence apparaît plus significative en considérant les résultats regroupés des rats témoins et des rats stimulés ($P < .05$ pour la zone ponto-bulbaire et $P < .10$ pour la zone mésencéphalo-diencéphalique).

3 - Comparaison des séries RS_1 et RS_2

Pour comparer les séries RS_1 et RS_2 il nous a paru souhaitable de calculer les teneurs en amines biogènes des cerveaux entiers (moins le cervelet, l'épiphyse, l'hypophyse et les bulbes olfactifs) en faisant la somme des taux des différentes zones. Les résultats ainsi obtenus sont présentés sur la figure 43.



α - influence des chocs électriques :

On constate comme l'avaient montré les résultats précédents l'absence de variations marquées, imputables aux stimulations.

β - comparaison des souches :

La comparaison des souches effectuée sur les résultats regroupés des rats témoins et des rats stimulés, permet de souligner que les rats de souche W_1 présentent une teneur cérébrale en DA mais surtout en NA plus faible que celle des rats SD. Cette différence se renforce pour la NA cérébrale entre les deux souches Wistar et tend à s'atténuer pour la dopamine.

On recherchera au cours de la discussion les éventuelles relations entre ces différences neurochimiques et les différences comportementales des mêmes animaux dans l'O.F. Auparavant, on abordera les effets des lésions électrolytiques de la partie postérieure de la substance grise périaqueducule à la fois sur le comportement dans l'O.F. et sur l'excrétion urinaire des CA.

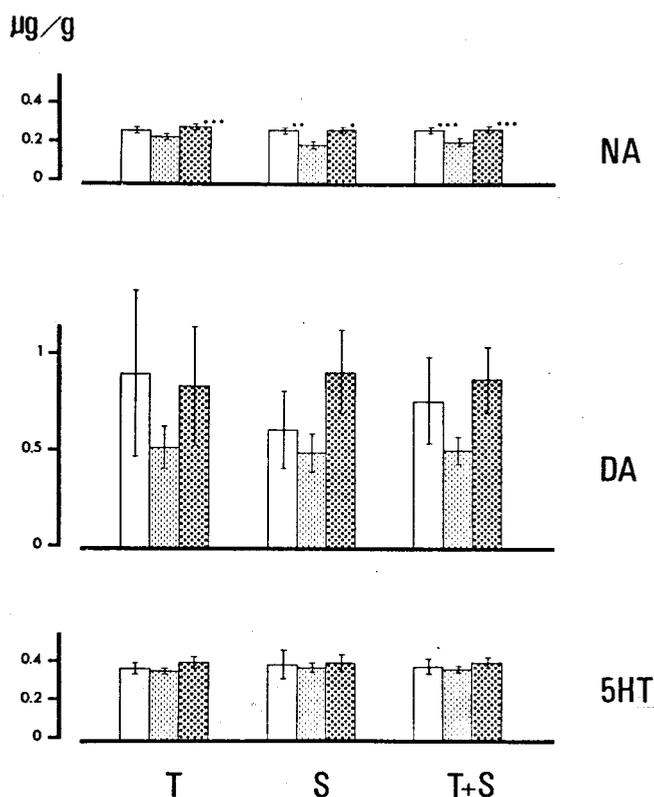


Figure 43

Série RS₂. Teneur cérébrale en noradrénaline (NA), dopamine (DA) et sérotonine (5-HT) exprimée en µg/g.

T : rats témoins de souche W_A (en blanc), W_I (en gris clair) et SD (en gris foncé)

S : rats stimulés des mêmes souches

T + S : ensemble des rats

Chaque valeur correspond à la moyenne de dix ou douze (T + S) animaux + son écart-type.

* P < .05 ; ** P < .02 ; *** P < .01 par rapport aux rats W_I

II - EFFETS DES LESIONS DE LA PARTIE POSTERIEURE DE LA SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE

On exposera d'abord rapidement les résultats des lésions unilatérales effectuées au cours de la première série.

1 - Lésions unilatérales

Elles ont été effectuées lors de la série L₁.

a) comportement dans l'O.F.

On constate d'abord chez les témoins une baisse significative des valeurs moyennes des quatre paramètres mesurés dans l'O.F.. La baisse la plus marquée concerne l'activité exploratoire et les dressements (*Figure 44*) mais elle s'observe également dans le nombre de bols fécaux déposés dans l'enceinte expérimentale et dans le temps passé en toilette. Les animaux lésés restent identiques aux témoins après l'opération et présentent de la même façon une baisse significative de différents paramètres comportementaux sauf pour la défécation qui demeure relativement stable. Les lésions unilatérales ne modifient donc pas le comportement dans l'O.F..

b) excrétion des CA urinaires

Chez les témoins, il faut noter une augmentation non significative du taux d'A urinaire et une augmentation plus marquée de la NA ($P < .05$) entre les deux périodes de recueil (*Figure 45*).

Chez les animaux opérés, on constate surtout une augmentation de l'A urinaire ($P < .02$) alors que l'excrétion urinaire de NA a peu variée. Il faut noter d'autre part pour ces mêmes rats, que l'excrétion

urinaire d'A et de NA n'est pas significativement différente des témoins quelle que soit la période la période de recueil.

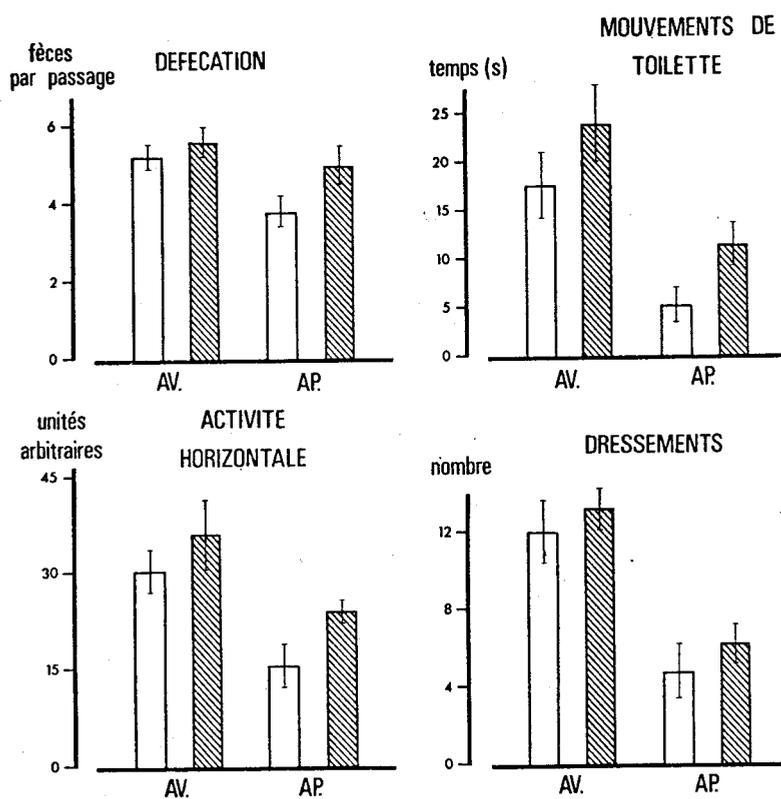


Figure 44

Série L₁. Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour les rats de souche W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages à l'open-field effectués avant (AV) ou après (AP) les lésions.

Chacune de ces moyennes est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

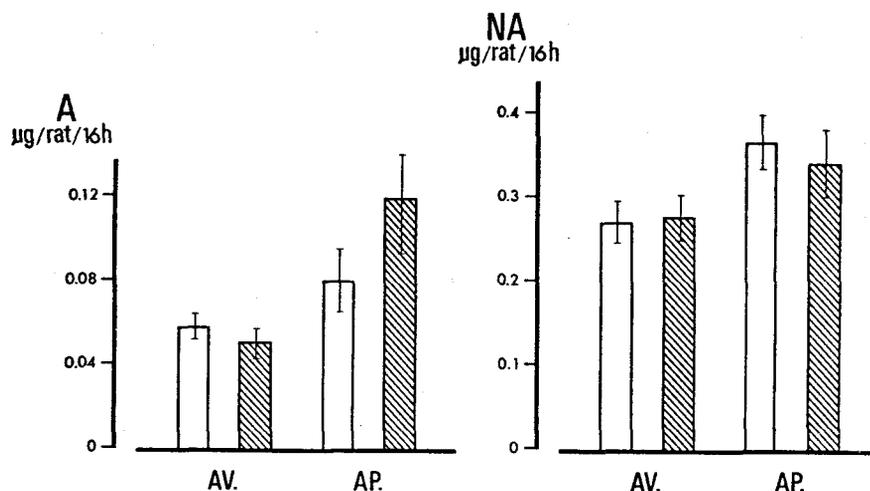


Figure 45

Série L₁. Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) chez les rats W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures) correspondant à des recueils effectués avant (AV) ou après (AP) les lésions.

Chaque valeur est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

2 - Lésions bilatérales

Les effets des lésions bilatérales de la région postérieure de la substance grise centrale mésencéphalique ont été étudiés au cours des séries expérimentales L₂ et L₃. On en examinera conjointement les résultats en abordant d'abord les modifications comportementales observées dans l'O.F.

a) comportement dans l'O.F.

Les figures 46 et 47 nous montrent que les témoins présentent comme précédemment une baisse plus ou moins marquée des valeurs moyennes des quatre paramètres mesurés dans l'O.F.. Par contre, chez les animaux lésés, on observe une diminution du nombre de fèces déposées dans l'O.F.

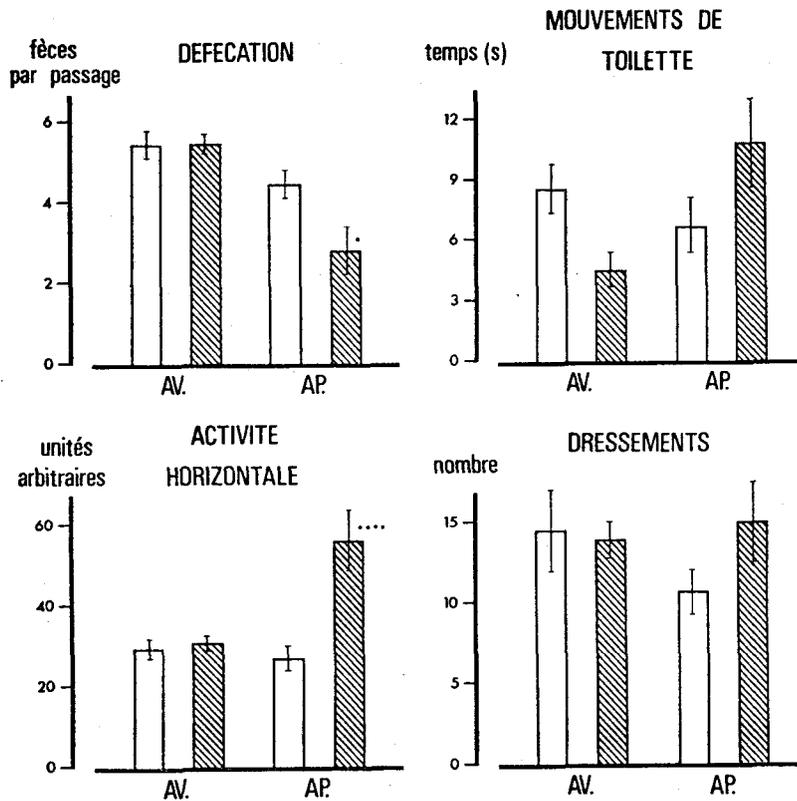


Figure 46

Série L₂. Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour les rats de souche W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages à l'open-field effectués avant (AV) et après (AP) les lésions.

* P < .05 ; **** P < .001 entre les animaux témoins et lésés.

beaucoup plus marquée (P < .001 pour L₂ et P < .01 pour L₃). D'autre part, le taux de défécation après lésions est significativement plus bas (P < .05 pour L₂ et P < .01 pour L₃) que le taux correspondant des témoins. Ce n'est pas l'unique différence avec les témoins. En effet, l'activité horizontale des animaux lésés devient plus élevée que celle des témoins lors des deux séries expérimentales L₂ et L₃ (P = .001 pour L₂ et P < .20 pour L₃). Ces différences sont dues, lors de la série L₂, à un accroissement significatif de l'activité des rats lésés (P < .01) alors que celle des témoins est restée stable. Lors de la série L₃, par contre,

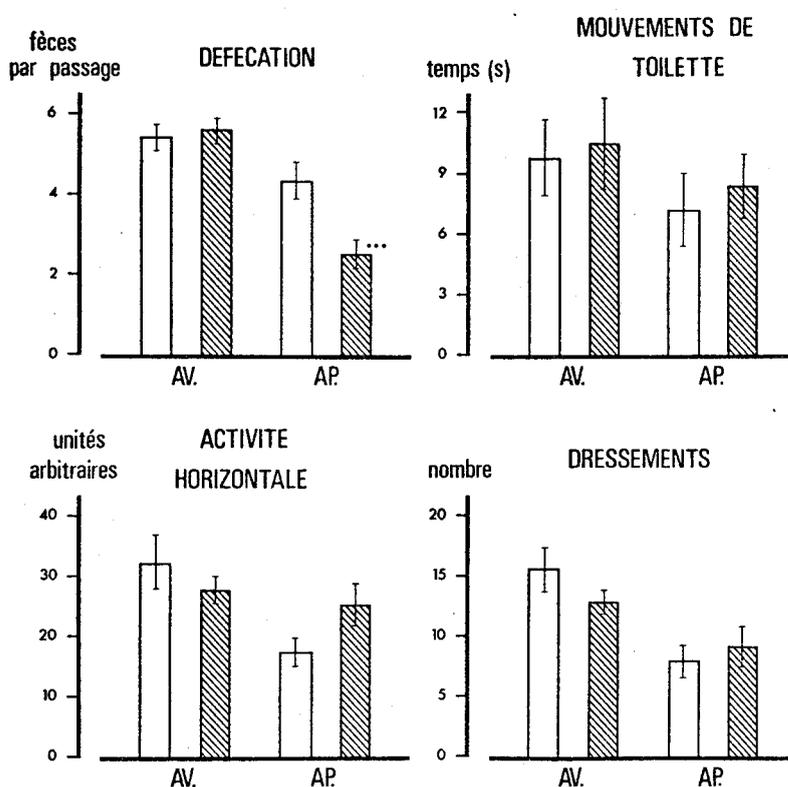


Figure 47

Série L₃. Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour les rats de souche W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages à l'open-field effectués avant (AV) et après (AP) les lésions.

*** $P < .01$ entre les animaux témoins et lésés.

L'activité des rats porteurs de lésions tend à se maintenir alors que les témoins se déplacent significativement moins ($P < .01$). D'autre part, si les témoins se dressent également moins, les animaux lésés maintiennent le nombre de leurs dressements dans l'O.F.. Enfin, le temps passé en toilettage varie peu dans la série L₃ alors qu'il se modifie en sens inverse dans les deux lots de la série L₂.

b) excrétion des CA urinaires

Contrairement aux observations effectuées lors de la série expérimentale précédente, on ne constate pas de modifications notables de l'excrétion urinaire des CA. Les taux moyens d'excrétion d'A et de NA demeurent constants chez les rats témoins comme chez les rats lésés au cours de la série L₂ (Figure 48).

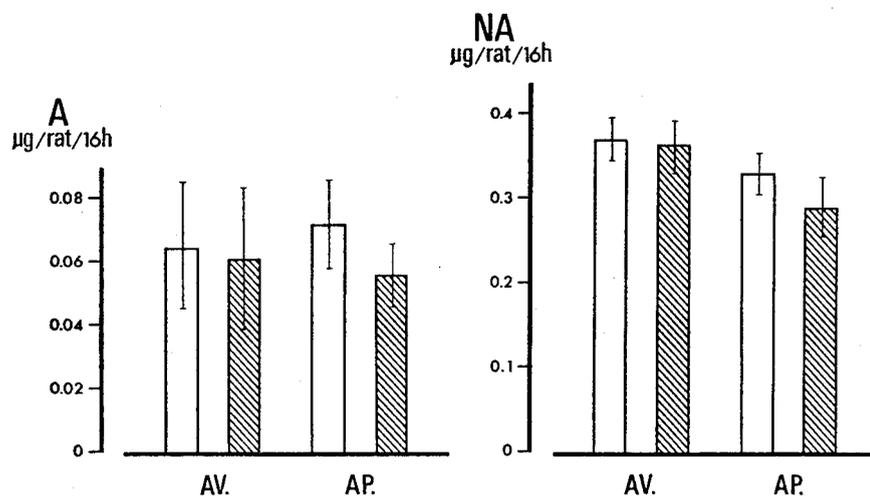


Figure 48

Série L₂. Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) chez les rats W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures) correspondant à des recueils effectués avant (AV) ou après (AP) les lésions.

Chaque valeur est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

On note toutefois, lors de la série L₃ (Figure 49), une augmentation non significative du taux d'A urinaire chez les témoins mais surtout chez les animaux lésés. L'excrétion urinaire de NA reste stable dans les deux lots.

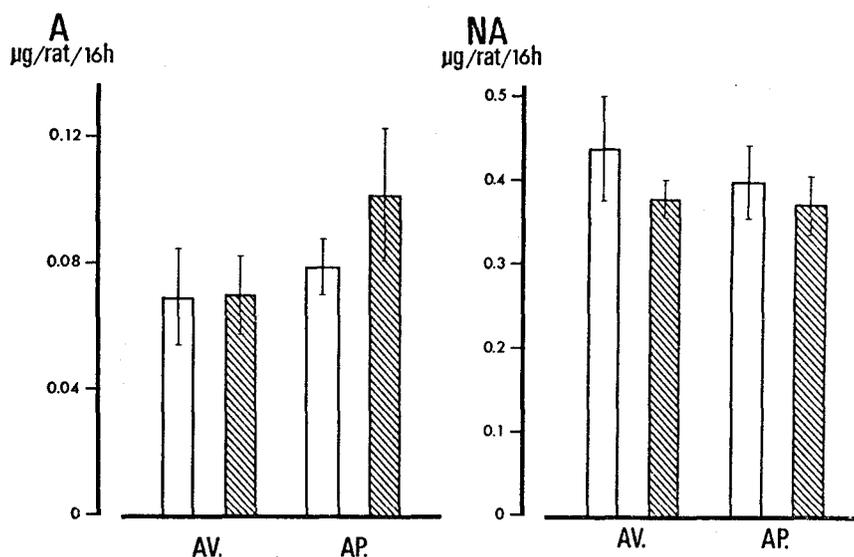


Figure 49

Série L₃. Valeurs moyennes d'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) chez les rats W_A témoins (en blanc) et lésés (en hachures) correspondant à des recueils effectués avant (AV) ou après (AP) les lésions.

Chaque valeur est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

c) fréquence cardiaque de repos

Les niveaux de f_c de repos identiques chez les témoins et les animaux qui vont être lésés présentent, après les lésions, des variations significatives qui s'effectuent en sens inverse. La f_c de repos des rats témoins diminue ($t = 3,24$; $P < .01$) alors que celle des animaux lésés augmente ($t = 3,08$; $P < .01$). Les niveaux de ces deux lots deviennent alors significativement différents (Figure 50).

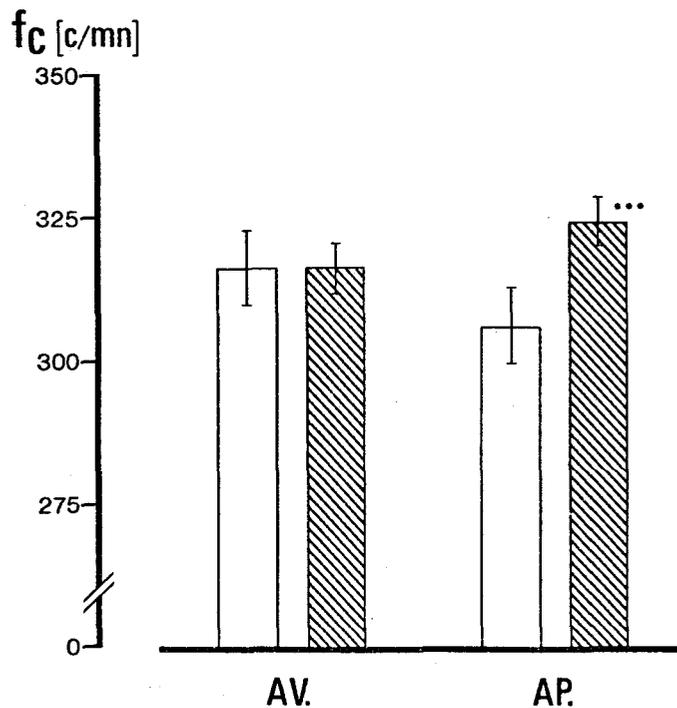


Figure 50

Série L₃. Valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de repos chez dix rats témoins (en blanc) et vingt rats lésés (en hachures) correspondant à des mesures effectuées avant (AV) ou après (AP) les lésions.

Chaque valeur est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

*** $P < .01$ entre les rats témoins et lésés.

En conclusion, les lésions bilatérales de la partie postérieure de la S.G.C.M. provoquent des modifications du comportement dans l'O.F.. D'autre part, l'excrétion urinaire de base des CA n'apparaît pas modifiée contrairement à la f_c de repos.

Les contrôles histologiques ont permis de préciser l'emplacement et l'extension des lésions. La substance grise périaqueducule apparaît totalement ou subtotalemt détruite chez la plupart des animaux

(Figure 51). Les limites antéro-postérieures se situent entre le noyau rouge antérieur et le noyau dorsal du raphé.

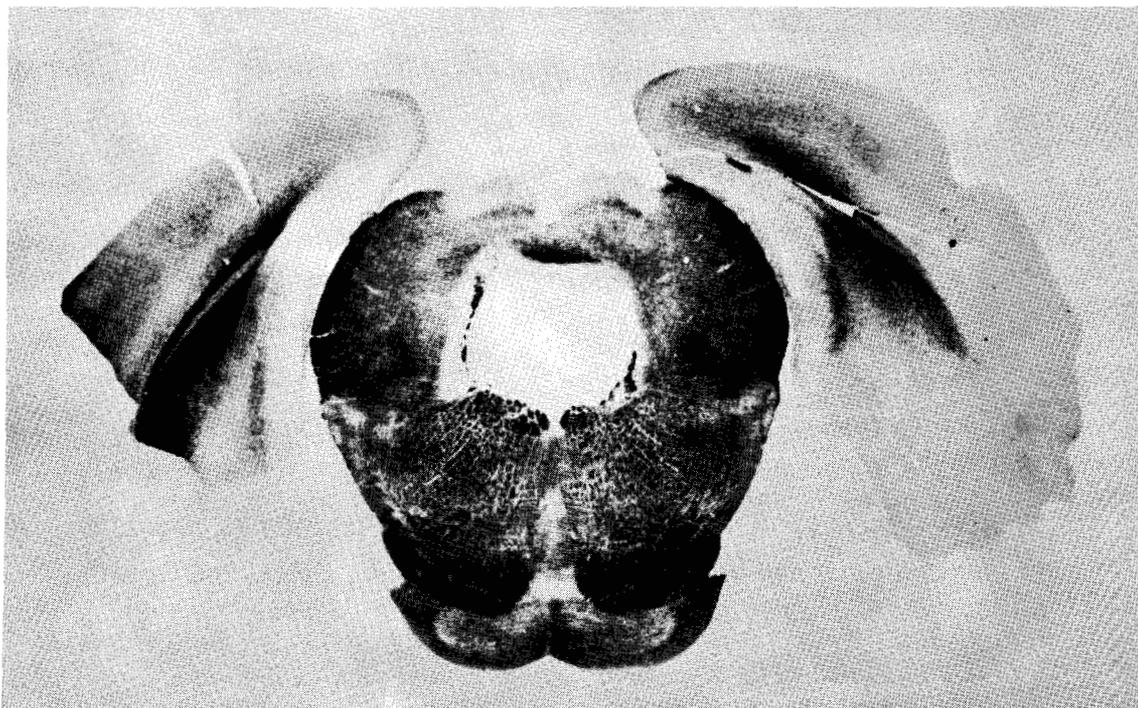


Figure 51

Microphotographie montrant une destruction totale de la substance grise centrale.



D - DISCUSSION

La première partie de ce chapitre nous amène à nous interroger sur deux points. Le premier concerne l'influence d'un stress sur la teneur du cerveau en amines biogènes, le second aborde le problème des concomitants neurochimiques de la réactivité émotionnelle.

La deuxième partie nous conduit à rappeler succinctement les contrôles mésencéphaliques de la réactivité émotionnelle mais le problème essentiel sera celui de la relation entre l'équilibre neuro-végétatif et cette réactivité modifiée à la suite des lésions.

I - INFLUENCE DES CHOCS ELECTRIQUES SUR LA TENEUR DU CERVEAU EN AMINES BIOGENES

1 - Données bibliographiques

Beaucoup d'agressions sont connues pour provoquer des modifications du contenu cérébral en amines biogènes, en NA en particulier, dont la teneur tend le plus fréquemment à diminuer (cf SCAPAGNINI et coll., 1973). THIERRY (1973) précise toutefois que des modifications des taux en monoamines cérébrales n'ont été observées que pour des stress particulièrement sévères et BARCHAS et coll. (1972) en dressent un tableau avec leurs effets sur les concentrations des amines cérébrales. C'est ainsi que BARCHAS et FREEDMAN (1963) ont observé chez le rat, après une nage prolongée dans l'eau froide, une diminution de la NA cérébrale

de 26 p.100 et une augmentation de 15 p.100 de la 5HT. Cette épreuve comporte en fait deux types d'agression : l'exercice musculaire et le froid. Pour GORDON et coll. (1966), ni l'un, ni l'autre ne sont capables de modifier le taux de NA cérébral alors que STONE (1971, 1973) montre bien une chute de la NA hypothalamique, immédiatement après 3 h de course sur tapis roulant, le taux redevenant semblable à celui des rats témoins 2 h après. Les effets d'un stress thermique varient également selon les auteurs. MAYNERT & LEVI (1964) n'observent pas de variations de la NA contenue dans le tronc cérébral chez des rats maintenus de 5 à 18 h à 4°C, une baisse n'apparaît que si les animaux ont été préalablement rasés. Aucune modification non plus, selon GORDON et coll. (1966), GIBSON et coll. (1969), SIMMONDS (1969), alors que BHAGAT (1969) note une augmentation de la teneur en NA cérébrale chez des rats maintenus à 2°C. L'hyperthermie peut provoquer une baisse de la teneur en NA au niveau du tissu cérébral, particulièrement importante au niveau de l'hypothalamus et du cortex, selon LEGRAND (1969) alors que SIMMONDS (1969) ne l'observe pas. La dopamine cérébrale reste stable en hypothermie (GIBSON et coll., 1969). Elle ne varie pas non plus comme la 5HT en hyperthermie (BEAUVALLLET et coll., 1967).

Avant d'aborder l'influence des chocs électriques, il faut ajouter parmi les agressions fréquemment utilisées, la contention. Elle peut s'accompagner d'une baisse de NA associée à une hausse de 5HT, sans modification de la DA (BLISS & ZWANZIGER, 1966). WELCH & WELCH (1968 a) par contre imposent 2 h de contention sévère à des souris mâles sans modifier la NA alors que la DA augmente de 25 p.100 et la 5HT de 5 p.100.

Les auteurs notent que la contention cause une plus grande élévation des CA cérébrales et de la sérotonine chez les souris rendues hyperexcitables par 8 à 12 semaines d'isolement (WELCH & WELCH, 1968 b). Plus récemment, chez le rat, MORGAN et coll. (1975) n'observent aucune

modification de la 5HT cérébrale dosée dans cinq zones différentes après 5 h d'immobilisation. KEIM et SIGG (1976) montrent qu'il existe une évolution de la réponse puisque 30 mn de contention par jour, imposées cinq jours consécutifs, provoquent le premier jour une hausse de la NA cérébrale et une baisse les jours suivants. Cette évolution se traduit également au cours d'une contention de 4 heures. Tandis que la teneur en NA du tronc cérébral reste inchangée, celle de l'hypothalamus décroît d'abord puis retourne progressivement à la normale après 4 h. Quant au cerveau antérieur, il présente une chute progressive qui se maintient. La DA hypothalamique présente par contre une teneur stable située 40 p.100 plus bas de celle des animaux témoins.

On pourrait citer également les travaux de ROSECRANS (1969) qui observe une baisse du niveau de NA cérébrale différente selon les zones étudiées chez des rats ayant subi des oscillations horizontales pendant 1 h. La 5HT inchangée quand il considère le cerveau entier, tend au contraire à baisser quand il analyse différentes zones. RIEGE et MORIMOTO (1970) qui introduisent des rats mâles dans un tambour de 33 cm de diamètre intérieur tournant à 60 tours par minute, 4 à 10 mn par jour, pendant 30 jours, notent au contraire de faibles augmentations des différentes amines (NA, DA et 5HT) cérébrales.

Mais l'agression la plus utilisée par les auteurs reste le choc électrique. Comme précédemment, la difficulté pour effectuer une comparaison des différents résultats réside dans la multiplicité des protocoles expérimentaux. Parmi les premières études, MAYNERT & LEVI (1964) ont réussi à provoquer des baisses de la concentration en NA de 40 p.100 dans le tronc cérébral, la 5HT demeurant inchangée, avec des chocs électriques délivrés pendant 1 heure à raison de 6 stimulations d'une seconde par minute et une intensité particulièrement élevée de 5 mA. Des stimulations d'une seconde et demie, appliquées selon le même protocole sont léthales. BLISS et coll. (1968) utilisent deux protocoles

différents : soit l'électrification du plancher sur lequel sont délivrés 3 chocs de 44 V, précédés d'un son, toutes les 3 mn pendant une période de 3 ou 16 heures, soit la contention du rat dont les pattes arrières sont alors munies d'électrodes par lesquelles sont envoyés toutes les 10 s, pendant 1 h, des chocs de 2 mA. Dans les deux cas, les auteurs notent une baisse de la NA cérébrale plus importante toutefois dans le second. Les taux de DA et 5HT demeurent constants. Plus récemment, BLISS et coll. (1972) ont confirmé cette stabilité de la 5HT endogène bien que son métabolisme augmente. THIERRY et coll. (1968 a) montrent au contraire que le stress produit par des chocs électriques répétés aux pattes n'entraîne pas de modifications marquées et significatives de la concentration endogène de la NA. Quant à la 5HT, elle demeure inchangée, ou présente une augmentation de 20 p.100 au niveau du tronc cérébral (THIERRY et coll., 1968 b).

Avec des rats sélectionnés pour leur différence, soit de réactivité, émotionnelle, soit d'activité exploratoire, BENEŠ et BENEŠOVÁ (1970) notent que des chocs électriques de 40 V durant 1 s délivrés pendant 3 fois 15 mn, sur une période de 75 mn, font baisser le taux de NA cérébrale chez les rats émotionnellement peu réactifs comme chez les rats peu actifs alors que les animaux les plus réactifs ou les plus actifs ne présentent pas de variations. Par contre, la DA cérébrale reste stable chez les rats des différents groupes. Plus récemment, BROWN et coll. (1974) observent également une baisse de la NA cérébrale sans variation de la DA après 15 mn de chocs électriques sévères. Enfin, KEIM et SIGG (1976) soulignent comme pour la contention, l'évolution de la réponse de la NA hypothalamique aux chocs électriques. Un stress de 30 mn provoque une légère augmentation de la teneur en NA alors qu'une durée d'1 à 4 h aboutit à une diminution de 20 p.100 environ.

En résumé, un stress sévère induit généralement une baisse de la NA cérébrale et au contraire une élévation de la 5HT tandis qu'un stress modéré n'affecte pas le contenu en amines du cerveau.

2 - Interprétation des résultats

a) noradrénaline

Qu'il s'agisse de la série RS₁ ou de la série RS₂, on n'observe pas de variations significatives de la NA cérébrale.

Cette absence de variations des taux de NA après le stress n'est pas surprenante. En effet, le protocole expérimental utilisé reproduit à quelques détails près, celui de THIERRY et coll. (1968 a). La durée des périodes de stimulation, l'intensité des chocs sont identiques, par contre, la durée de chaque choc est plus courte (100 ms au lieu de 160 ms) ce qui a pour conséquence au niveau du stimulateur de produire des salves de 10 chocs au lieu de 6. THIERRY et coll. (1968 a) ont bien montré la stabilité apparente de la NA cérébrale dans de telles conditions.

Seuls les rats W_I ont tendance à présenter, après les chocs électriques, une baisse de la teneur en NA cérébrale dans les différentes zones étudiées. Ce fait est à rapprocher des observations de BENEŠ et BENEŠOVÁ (1970) déjà décrites car, seuls les rats W_I sont à la fois peu actifs et peu émotifs dans l'O.F.

b) dopamine

La dopamine cérébrale n'a pas montré de variations significatives de son taux à la suite des chocs électriques. Cette observation rejoint celles de BLISS et coll. (1968), BENEŠ et BENEŠOVÁ (1970), BROWN et coll. (1974), déjà cités.

c) sérotonine

Comme la DA, la 5HT paraît d'une grande stabilité si l'on considère la mesure de sa concentration après le stress. Rappelons à ce propos les travaux de MAYNERT & LEVI (1964), BLISS & coll. (1968), THIERRY et

coll. (1968 a), BLISS et coll. (1972) bien que THIERRY et coll. (1968 b) aient noté une augmentation.

Pour conclure, il faut se garder de considérer ces résultats de façon statique. L'absence de variations de la concentration des amines ne signifie pas qu'aucune modification neurochimique n'intervient dans le cerveau après les chocs. Cette absence de variations indique seulement qu'une augmentation de l'utilisation de telle ou telle amine est compensée par une synthèse accrue. La mesure du "turnover" de la NA a permis à THIERRY et coll. (1968 a) de montrer son accroissement après les chocs en particulier au niveau du tronc cérébral et dans la moelle épinière. THIERRY et coll. (1968 b) ont également démontré l'augmentation concomitante de la synthèse et de l'utilisation de la 5HT par le cerveau au cours du même stress.

II - CONCOMITANTS NEUROCHIMIQUES DE LA REACTIVITE EMOTIONNELLE

Les différences observées dans nos résultats concernent d'abord les teneurs en CA cérébrales. Les rats W_I présentent en effet des taux de DA mais surtout de NA à la fois inférieurs à ceux des rats W_A considérés comme émotionnellement plus réactifs dans l'O.F. et à ceux des rats SD dont la réactivité est égale ou tend même à être inférieure. Il paraît donc difficile d'essayer d'établir une relation entre cette réactivité appréciée par la défécation et l'activité des circuits neuronaux catécholaminergiques. Par contre, on constate que ces rats W_I sont dans cette série expérimentale RS_2 particulièrement inactifs dans l'O.F.. Leurs déplacements et, à un degré moindre, leurs dressements sont moins nombreux que ceux des rats des deux autres souches. Or, il a été montré que les CA sont impliquées dans les comportements moteurs présentés par un rat placé dans un nouvel environnement. La réserpine qui vide les neurones de leur médiateur (DA ou NA),

l' α -méthyltyrosine qui inhibe sa synthèse et les agents bloquants, diminuent ou abolissent l'activité motrice spontanée ainsi que le notent IVERSEN & IVERSEN (1975). Ces auteurs ajoutent que de nombreux chercheurs, à partir de preuves expérimentales tout à fait différentes ont conclu que la NA comme la DA peuvent être d'importance égale dans le contrôle de l'activité. Ces données peuvent contribuer à expliquer cette différence observée entre les rats W_I et ceux des souches SD et W_A. Pourtant, les rats W_A, dont l'activité motrice dans l'O.F., bien que plus importante que celle des rats W_I, reste inférieure à celle des rats SD, ne présentent pas une telle différence avec les rats SD.

Il est possible que le fait que ces différences de comportement exploratoire soient associées à des différences de réactivité émotionnelle modifie la relation susceptible d'exister entre la NA cérébrale et l'activité exploratoire. Les travaux de BENEŠ et coll. (1970), BENEŠ et BENEŠOVÁ (1970), BENEŠOVÁ et BENEŠ (1971) déjà cités et plus récemment BENEŠOVÁ (1976) confirment cette hypothèse.

Si la teneur cérébrale moyenne en 5HT est la même pour les trois souches, on observe pourtant quelques différences au niveau des portions bulbo-pontique et mésencéphalo-diencephalique. Dans les 2 cas, les rats SD les plus actifs et les moins émotifs dans l'O.F., présentent la teneur la plus élevée en 5HT. Ces résultats apparaissent en contradiction avec ceux de SUDAK et MAAS (1964 a, b) obtenus chez la souris ou chez le rat ; les souches les plus émotives présentant davantage de 5HT. Par contre, ils sont conformes aux données de BENEŠ et BENEŠOVÁ (1970) et partiellement à celles de BENEŠOVÁ et BENEŠ (1971). En effet, on a déjà noté dans l'introduction que ces auteurs obtenaient des résultats quelque peu contradictoires selon les critères utilisés pour sélectionner les animaux. ROSECRANS (1970) note également des niveaux de 5HT plus élevés chez les rats qui défèquent peu dans l'open-field et ROSECRANS et SCHECHTER (1972) concluent à l'existence d'une corrélation

positive entre la fonction sérotonergique et l'activité mesurée par les dressements. Et plus récemment, KAMEYAMA et coll. (1975) aboutissent à la même conclusion.

Cependant, l'exclusion des mécanismes sérotoninergiques par lésions du raphé aboutit à une hyperactivité générale (KOSTOWSKI et coll., 1968) et à un niveau plus élevé d'activité dans l'O.F. (VERGNES et coll., 1973 ; SREBRO et LORENS, 1975 ; VERGNES et PENOT, 1976 ; JACOBS et COHEN, 1976) et une corrélation négative, cette fois, a été trouvée entre l'activité des animaux opérés dans l'O.F. et leur taux de 5HT cérébrale (VERGNES et coll., 1973). D'autre part, l'inhibition de la synthèse de la sérotonine par l'administration de PCPA (p-chlorophénylalanine) aboutit généralement à une augmentation marquée de l'activité locomotrice du rat (FIBIGER & CAMPBELL, 1971), surtout pendant le jour (BORBELY et coll., 1973). On peut donc s'étonner que les rats SD les moins inhibés dans l'O.F. possèdent le plus de 5HT au niveau bulbo-pontique et mésencéphalo-diencephalique puisque on affecte aux systèmes sérotoninergiques un rôle inhibiteur dans le déterminisme des activités comportementales. Il est probable que la teneur en amine ne reflète pas de façon précise l'activité de ces centres mais d'autre part l'unanimité n'est pas faite sur le rôle dévolu aux neurones sérotoninergiques. Les études pharmacologiques aboutissent parfois à des conclusions différentes. Dès 1969, VOLICER note une diminution de l'activité motrice spontanée chez le rat mais pas chez la souris après épuisement de la 5HT cérébrale par la PCPA. Plus récemment, ELLISON et BRESLER (1974) montrent également que des rats traités à la PCPA se déplacent moins dans l'O.F. et présentent une immobilité caractéristique de la peur. Si les animaux sont stimulés davantage, ils deviennent au contraire agités. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de RAY et BARRETT (1975) qui observent une baisse d'activité dans l'O.F. chez des rats traités à la PCA (parachloroamphétamine) qui bloque la synthèse de 5HT, alors que les mêmes animaux sont plus actifs dans

une situation plus agressive. L'utilisation des dihydroxytryptamines (5,6 et 5,7 DHT) qui provoquent des effets dégénératifs de longue durée sur les neurones sérotoninergiques permet un travail plus sélectif. Grâce à cette technique ELLISON (1975) montre ainsi que des rats ayant un faible niveau de 5HT présentent dans un environnement familier un comportement plus éveillé qui se traduit par une activité exploratoire accrue, alors que dans l'O.F., ils deviennent immobiles, effrayés, restant près des cloisons ou cachés sous des objets. Très récemment, LORENS et coll. (1976) soulignent que les effets comportementaux dus à la déplétion centrale de la 5HT dépendent de la technique utilisée et concluent en reposant la question du rôle de la 5HT dans la régulation du niveau d'activité. VERGNES et PENOT (1976) y répondent indirectement en démontrant que l'hyperactivité consécutive aux lésions du raphé résulte d'une réduction de l'activité de mécanismes cholinergiques.

En conclusion, on peut souligner, avec beaucoup de prudence toutefois, la concordance qui apparaît entre le niveau très faible d'activité exploratoire dans l'O.F. et un taux de NA cérébral également bas. D'autre part, la teneur bulbo-pontique en 5HT semblerait corrélérer négativement avec la défécation émotionnelle dans l'O.F..

III - EFFETS DES LESIONS DE LA SUBSTANCE GRISE PERIAQUEDUCALE POSTERIEURE

Deux possibilités nous étaient offertes, soit augmenter la réactivité émotionnelle des animaux considérés comme peu émotifs, soit au contraire diminuer la réactivité émotionnelle des animaux considérés comme très réactifs. C'est cette seconde possibilité que nous avons choisie. La plupart des lésions susceptibles de modifier la réactivité émotionnelle provoque une augmentation de l'émotivité qu'il s'agisse des lésions septales ou de la bulbectomie. Par contre, VERGNES et CHAURAND (1973)

ont bien montré que la destruction de structures situées dans la partie postérieure de la substance grise périaqueducule diminue la réactivité émotionnelle sans modifier le comportement d'agression.

Effectivement, nos rats lésés bilatéralement ont présenté de façon très marquée une baisse de la défécation dans l'O.F. et une augmentation aussi nette de l'activité exploratoire. Les contrôles histologiques ont bien montré que chez tous les animaux dont le comportement s'est modifié, la substance grise périaqueducule était détruite. Par contre, chez quatre animaux qui ne présentaient aucune modification comportementale dans l'O.F. après l'intervention, l'examen histologique a révélé une erreur dans la localisation des lésions.

CHAURAND (1973) rappelle que la substance grise centrale mésencéphalique (SGCM) est impliquée dans l'élaboration de plusieurs comportements et dans l'intégration de diverses fonctions. La SGCM participe, selon l'auteur, en particulier à l'expression des états émotionnels, tant sous la forme des composantes somatomotrices et végétatives des réactions émotionnelles que sous celle de conduites plus intégrées (agression ou fuite). VERGNES et CHAURAND (1973) ont par ailleurs montré que seule la partie postérieure de la SGCM est responsable de la régulation du niveau d'émotivité chez le rat. Pour ces auteurs : "l'activation de la partie ventrale de la substance grise centrale (SGC) responsable de l'élaboration des réactions émotionnelles pourrait se faire par l'intermédiaire de fibres provenant de l'hypothalamus et qui empruntent le faisceau médian du télencéphale ou le faisceau mamillo-tegmental".

On peut être tenté d'imputer l'hyperactivité consécutive aux lésions de la SGC postérieure à la destruction des neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé situé dans la partie ventrale de la SGC postérieure.

En effet, la destruction des noyaux du raphé provoque une telle hyperactivité, KOSTOWSKI et coll. (1968), VERGNES et coll. (1973). En fait, seule la lésion des noyaux médians du raphé apparaissent impliqués dans cette hyperactivité, JACOBS et coll. (1974), SREBRO et LORENS (1975).

Pour terminer cette étude, il faut aborder le problème de la relation éventuelle entre l'excrétion urinaire des CA et les modifications comportementales imputables aux lésions bilatérales. Dans la série L₁ les lésions unilatérales n'ont pas modifié de façon caractéristique le comportement dans l'O.F., par contre, on observe une augmentation de l'excrétion urinaire d'A.

En fait, l'augmentation d'A observée chez les animaux lésés dans la série L₁ est probablement due, au moins en partie, à l'agression provoquée par l'anesthésie et l'opération elle-même. Le premier recueil survenant une semaine seulement après celle-ci, il est possible que les effets du "stress" chirurgical ne soit pas supprimés. En effet, la valeur rapportée correspond à une moyenne de trois valeurs dont la première la plus proche de l'opération, est égale à 200 p.100 de celle qui la précède, la deuxième à 150 p.100 et la troisième à 115 p.100, c'est-à-dire très proche du niveau de base. D'autre part, on remarque que par rapport aux témoins, cette excrétion n'est pas significativement plus élevée car chez ces derniers qui n'ont subi aucune intervention, on observe également une augmentation des CA urinaires plus marquée pour la NA. Un autre facteur non contrôlé est donc vraisemblablement à l'origine de cette hausse commune aux témoins et aux lésés.

Dans la série L₂ où le comportement dans l'O.F. apparaît modifié par rapport aux témoins, l'excrétion urinaire des CA, par contre, est identique. Mais les recueils urinaires ont commencé plus tard et se sont poursuivis plus d'un mois après les lésions. Les effets du "stress" chirurgical étant alors probablement dissipés. Dans la série L₃, l'augmentation

d'excrétion urinaire d'A observée après lésions est essentiellement due aux valeurs obtenues au premier recueil. En effet, les moyennes calculées à partir des valeurs obtenues aux trois recueils suivants sont voisines de celles qui précèdent la période des lésions, 0,070 $\mu\text{g}/\text{rat}/16\text{ h}$ pour les rats témoins et 0,080 $\mu\text{g}/\text{rat}/16\text{ h}$ pour les rats lésés. Cette augmentation est semblable à celle que l'on observe au premier passage dans les cages à métabolisme chez des rats non habitués. Il est probable que les trois semaines qui séparent les recueils aient suffi à estomper, chez ces animaux, l'effet de l'habituatation.

Cependant, on peut s'étonner de ne pas observer de modifications de l'excrétion urinaire de CA puisque le comportement dans l'O.F. apparaît modifié. Peut-on encore lier l'excrétion urinaire des CA à la réactivité émotionnelle ? Avant de répondre, il faut émettre une réserve, l'excrétion urinaire des CA a été recueillie dans un environnement familier pour l'animal alors que le comportement émotionnel est apprécié dans un environnement nouveau. ELLISON (1975) a souligné les différences de réactions comportementales des animaux aux lésions pharmacologiques selon qu'on les apprécie dans un environnement nouveau ou familier, il peut en être de même des réactions endocriniennes. Mais cet argument n'apparaît pas comme essentiel. Il est plus vraisemblable que la réactivité émotionnelle subisse un double contrôle facilitateur et inhibiteur : un système facilitateur de la défécation émotionnelle pouvant mettre en jeu des mécanismes cholinergiques et un système inhibiteur adrénérgique qui serait en relation avec l'excrétion urinaire des CA. La destruction du seul système facilitateur diminuerait alors la réactivité émotionnelle telle qu'on l'évalue dans l'O.F.. Les résultats obtenus sur la f_c s'inscrivent dans ce schéma puisqu'on voit augmenter significativement la f_c de repos des rats lésés alors que celle des animaux témoins diminue. Cette diminution est consécutive à la croissance des animaux dont le poids a augmenté de 70 g (350 à 420 g)

entre les deux périodes de mesure. STUPFEL (1967) a montré, en effet, que la f_c de repos tend à diminuer avec le poids. Par conséquent, l'augmentation de f_c observée chez les rats lésés qui ont grossi de façon identique, peut être interprétée comme l'indice d'une diminution de la contrainte cholinergique.

D'autre part, l'activité observée dans l'O.F. après les lésions augmente quand la défécation diminue ce qui confirme l'existence des corrélations négatives mises en évidence au chapitre I, entre la défécation et l'activité locomotrice mesurées dans l'O.F. Ces données permettent de penser qu'au niveau central, l'hypothétique système facilitateur de la défécation émotionnelle, mettant en jeu des mécanismes cholinergiques, jouerait un rôle inhibiteur de l'activité locomotrice dans l'O.F.. Cette hypothèse est tout-à-fait conforme aux résultats de VERGNES et PENOT (1976). Ces auteurs ont, en effet, constaté une réduction de l'activité locomotrice dans l'O.F. après injection de physostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) à des animaux témoins et porteurs d'une lésion du raphé.

Par contre, les lésions de la SGC postérieure ne modifieraient pas l'activité du système adrénérgique antagoniste qui serait seul lié à l'excrétion urinaire des CA. Si cette hypothèse dispose déjà de plusieurs arguments expérimentaux pour l'étayer, il apparaît cependant nécessaire de les compléter par des techniques pharmacologiques qui permettront le blocage ou l'activation de chaque système envisagé.

E - CONCLUSION

Il paraît donc difficile d'établir une relation entre l'activité d'un système neuronal caractérisé par son neuromédiateur et celle de l'une ou l'autre des composantes de l'équilibre neurovégétatif. Une telle relation avec une activité comportementale donnée reste également hypothétique à la vue de nos résultats. On a toutefois noté chez les rats peu réactifs dans l'O.F. (activité et défécation réduites) la plus faible teneur cérébrale en NA. Les rats les plus actifs, au contraire, mais qui défèquent le moins dans l'O.F., présentent davantage de 5HT dans la portion bulbo-pontique. On a toutefois été amené à émettre des réserves quant à la signification fonctionnelle de ces teneurs.

Par contre, les lésions de la partie postérieure de la substance grise centrale mésencéphalique en diminuant la réactivité émotionnelle des rats dans l'O.F. modifient également l'équilibre neuro-végétatif. En effet, la f_c de repos des rats lésés augmente significativement alors que l'excrétion urinaire de base des CA reste stable. On peut donc en déduire une diminution de la contrainte cholinergique associée à la baisse de la réactivité émotionnelle.

CHAPITRE IV

DISCUSSION GENERALE

- I - LES DIFFERENCES D'EXCRETION DES CA URINAIRES
CORRESPONDENT-ELLES A DES DIFFERENCES D'ACTIVITE
ADRENO-SYPATHIQUE ? 226
- II - LES DIFFERENCES D'ACTIVITE ADRENO-SYPATHIQUE
SONT-ELLES LIEES AUX DIFFERENCES DE SOUCHES OU
SEULEMENT AUX DIFFERENCES D'EMOTIVITE ? 228
- III - LES DIFFERENCES DE REACTIVITE EMOTIONNELLE NE
SONT-ELLES PAS PLUTÔT LIEES A DES DIFFERENCES
D'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF ? 231
- IV - RÔLE DE CERTAINS CENTRES CEREBRAUX SUR L'EQUILIBRE
NEURO-VEGETATIF 234

Il n'apparaît pas nécessaire, au cours de cette discussion générale, de reprendre les différents points qui ont déjà été abordé au cours des chapitres précédents. Il nous semble préférable de discuter plutôt des problèmes fondamentaux sous-jacents à nos résultats.

La première question que l'on peut se poser concerne la signification physiologique des différences observées dans l'excrétion urinaire des CA. Correspondent-elles réellement à des différences d'activité adrèno-sympathique ? Ensuite, ces éventuelles différences d'activité adrèno-sympathique sont-elles seulement liées aux différences de réactivité émotionnelle ou sont-elles d'origine génétique ?

De plus, les différences d'activité adrèno-sympathique observées conduisent à s'interroger sur l'activité du système antagoniste : le système parasympathique. En d'autres termes, les différences d'émotivité ne sont-elles pas surtout liées à des différences d'équilibre neuro-végétatif ?

Enfin, on abordera le problème des systèmes de contrôle de la réactivité émotionnelle. En effet, on peut se demander si cette dualité fonctionnelle sympathique/parasympathique correspond, au niveau central, à un antagonisme entre deux systèmes : adrènergique et sérotoninergique.

I - LES DIFFERENCES D'EXCRETION DES CA URINAIRES CORRESPONDENT-ELLES
A DES DIFFERENCES D'ACTIVITE ADRENO-SYPATHIQUE ?

Il ne s'agit pas de remettre en cause la signification fonctionnelle de l'A et de la NA urinaire, cependant, on doit s'interroger sur les différences observées entre les souches de rats. En effet, si pour une souche donnée, les variations d'excrétion des CA reflètent, de façon assez fidèle, les variations d'activité sympathico-surrénalienne, on peut se demander si d'une souche à l'autre, les CA urinaires correspondent à la même proportion d'amines non métabolisées émises par la médullo-surrénale et les terminaisons nerveuses ortho-sympathiques. Si c'est le cas, on doit retrouver au niveau des métabolites urinaires les mêmes différences entre les souches. Des dosages d'acide vanilmandélique (VMA), un des principaux métabolites des CA, ont été réalisés pour vérifier cette hypothèse.

Au cours de la série RS₂, des échantillons urinaires ont été prélevés après les recueils effectués sur six lots de six rats (2 lots de rats W_A, 2 lots de rats W_I et 2 lots de rats SD). Le VMA a été dosé selon la méthode de PISANO et coll. (1962), modifiée par PARVEZ et PARVEZ (1972). Les résultats sont portés sur le tableau 25.

W _A		W _I		SD	
m	s	m	s	m	s
25.41	8.81	34.45	10.37	27.03	7.95
t = 3.11 P < .01					
		t = 2.66 P < .02			
t = 0.64 N.S.					

Tableau 25 : Comparaison de l'excrétion urinaire de VMA (exprimée en µg/rat/24 h) effectuée entre 12 rats W_A, 12 rats W_I et rats SD.

La comparaison des moyennes ainsi obtenues nous permet d'observer une différence très nette entre les deux souches de rats Wistar. Les rats W_I , qui libèrent au repos plus de CA urinaires et surtout plus d'A que les rats W_A , libèrent également plus de VMA. Les rats SD, qui libèrent dans les conditions de repos plus de CA urinaires que les rats W_A , tendent également à excréter davantage de VMA. Cette différence n'apparaît pas significative si on compare les valeurs moyennes d'excrétion. Cependant, on a pu constater que les valeurs d'excrétion présentent des fluctuations qui se manifestent parallèlement pour les trois souches. Ces fluctuations, en augmentant la variabilité des résultats, tendent à masquer les différences entre les souches. Pour supprimer leur effet, on a comparé les valeurs d'excrétion recueil par recueil et on note ainsi que la moyenne des différences observées entre les rats SD et W_A est significativement différente de zéro ($t = 2.32$; $P < .05$). Les rats SD présentent donc bien une excrétion urinaire de VMA qui tend à être plus élevée que celle des rats W_A . D'autre part, si on rapporte l'excrétion des CA à 100 μg de VMA, on constate qu'entre W_A et W_I et W_A et SD, il n'existe pas de différences significatives. Par contre, les rats W_I présentent une valeur relativement plus faible que les rats SD, confirmant ainsi la différence d'excrétion de VMA entre ces deux souches. Ces résultats complémentaires nous permettent de confirmer les différences d'activité sympathico-surrénalienne entre les deux souches de rats Wistar d'une part et entre les rats Sprague-Dawley et W_A d'autre part. Par ailleurs, les différences observées entre les rats W_I et SD révèlent un catabolisme des CA probablement plus actif chez les W_I , puisque ces derniers tendent à excréter à la fois moins de CA libres et plus de VMA au cours de cette série expérimentale.

Mais le fait que des souches de rats diffèrent à la fois par la réactivité émotionnelle et l'activité adrèno-sympathique n'implique pas forcément que celles-ci soient liées. On en arrive donc à envisager la relation éventuelle entre la réactivité émotionnelle et l'activité adrèno-sympathique.

II - LES DIFFERENCES D'ACTIVITE ADRENO-SYMPATHIQUES SONT-ELLES
LIEES AUX DIFFERENCES DE SOUCHES OU SEULEMENT AUX DIFFERENCES
D'EMOTIVITE ?

Cette question a déjà été abordée dans un travail antérieur (BERNET, 1973) qui rapporte des résultats obtenus sur les rats SD et W_A. En effet, bien qu'il s'agisse de deux souches de rats albinos très voisines, de croissances parallèles, élevés sensiblement dans les mêmes conditions de température (20°), de logement (10 ou 12 animaux par cage de 43 x 43 x 20 cm), de manipulation (1 à 3 fois par semaine), un doute subsistait. C'est pour cette raison qu'il nous était apparu nécessaire de comparer deux souches Wistar entre elles. Cette comparaison nous a permis de conclure que les rats, les moins réactifs dans l'O.F., présentent une activité adrénosympathique de base plus élevée.

Cependant, la double provenance de ces souches W_A et W_I introduit toujours une inconnue. En effet, COSNIER (1966) écrit que "l'équipement génétique correspond à un potentiel d'aptitudes dont l'extériorisation dépend des conditions d'environnement et particulièrement d'élevage : celles-ci pourront renforcer des tendances, les perturber ou les faire disparaître". Seuls des rats de même souche, de même provenance et de réactivité émotionnelle différente permettraient de lever ce doute. Des essais ont été entrepris dans ce sens mais, pratiquement tous les rats Wistar W_A examinés sont émotifs ; 1 à 2 p.100 seulement ne défèquent pas dans l'O.F.. Par contre, bien que la plupart des rats SD ne défèquent pas, ou très peu, dans l'O.F., il est possible de sélectionner quelques animaux qui libèrent un certain nombre de fèces dans cette enceinte. Pourtant leur émotivité apparaît moins élevée que celle des rats Wistar. Un travail entrepris avec COLLACHE (1974) nous a amenés à sélectionner deux lots de 5 rats SD, parmi les rats de la série II (chap. I). On a pris, d'une part ceux qui avaient émis plusieurs défécations à chacun des séjours dans l'enceinte expérimentale (e+), d'autre

part, ceux qui n'avaient jamais déféqué ni uriné dans l'open-field (e-). Les valeurs moyennes des différents indices, mesurés au cours des trois passages pour les deux lots, figurent ci-dessous (Figure 52).

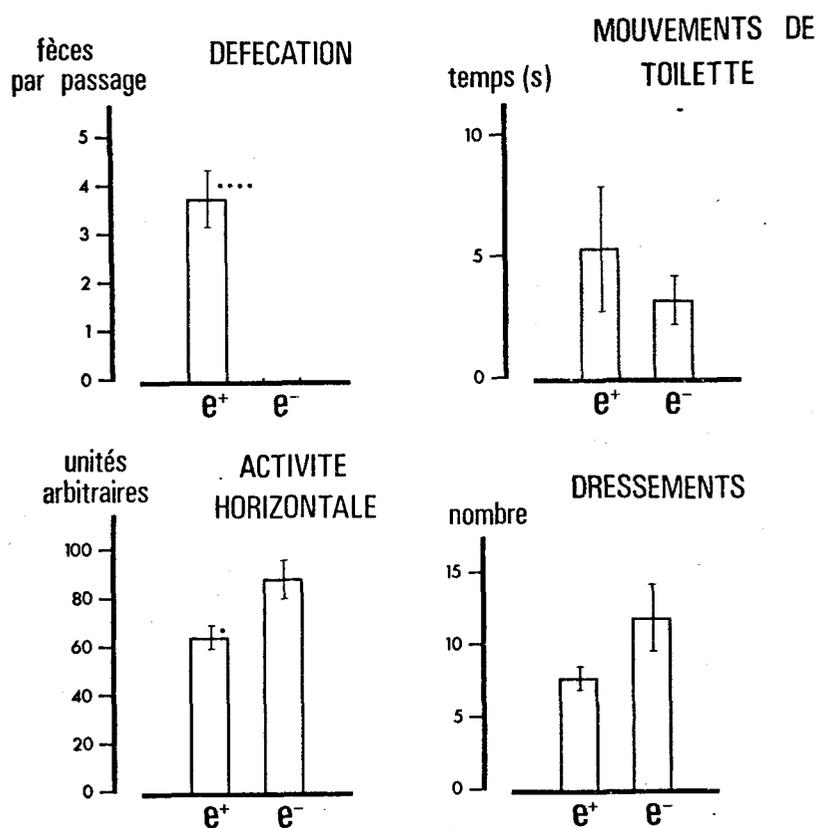


Figure 52

Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour deux lots de cinq rats Sprague-Dawley : SD e+ et SD e-.

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages ; elle est encadrée par \pm l'écart-type de la moyenne.

* $P < .05$; **** $P < .001$

On constate que les animaux e+ se déplacent moins ($P = .05$) et tendent à se dresser moins. Ces animaux ont subi cinq passages de 24 h dans les cages à métabolisme (après habitude) pour le recueil urinaire suivi du dosage des CA. Enfin, après implantation des électrodes de détection des potentiels cardiaques, des mesures simultanées de métabolisme et de fréquence cardiaque à trois températures ambiantes différentes ont été réalisées. Les résultats de la figure 53 montrent que la fréquence cardiaque moyenne des moins émotifs (e-) est, aux trois températures, légèrement supérieure à celle des plus émotifs (e+).

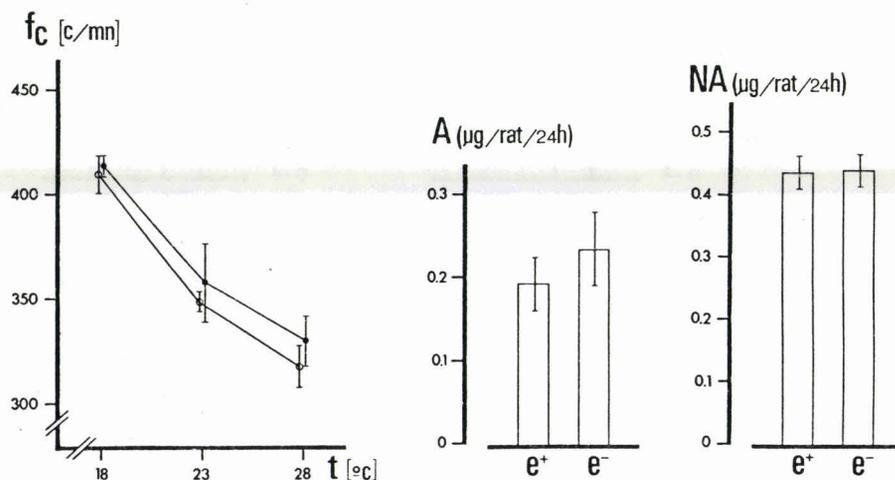


Figure 53

Comparaison de la fréquence cardiaque moyenne de repos (f_c en c/mn), en fonction de la température ambiante et de l'excrétion urinaire d'adrénaline (A) et de noradrénaline (NA) entre deux lots de cinq rats Sprague-Dawley : SD e+ (ronds évidés) et SD e- (ronds pleins).

Chaque valeur est encadrée de \pm l'écart-type de la moyenne.

D'autre part, l'excrétion urinaire d'adrénaline va bien dans le sens d'une valeur plus faible pour les rats plus émotifs. Ces résultats partiels, bien que non significatifs, révèlent cependant une tendance

conforme à notre hypothèse de départ. Il ne faut pas s'étonner de ce manque de différence significative car les rats SD (e+) sélectionnés pour leur réactivité émotionnelle présentent malgré cela une réactivité significativement moins élevée que celle des rats W_A. Seule une sélection génétique réalisée sur plusieurs générations permettrait d'aboutir à des différences marquées. C'est pourquoi l'utilisation de telles souches déjà sélectionnées à partir de parents communs semble la moins sujette à caution. Les rats Maudsley apparaissent comme le matériel de choix pour une telle étude et les résultats obtenus à partir de ces animaux apportent des données qui confirment cette relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité adrénosympathique. Seuls, la fragilité de ces souches et le faible coefficient de reproduction nous ont contraint à les abandonner temporairement.

III - LES DIFFERENCES DE REACTIVITE EMOTIONNELLE NE SONT-ELLES PAS PLUTOT LIEES A DES DIFFERENCES D'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF ?

HALL (1934) "liait la défécation et la miction dans l'O.F. au déroulement d'évènements déclenchés par l'activation du segment sympathique du S.N. autonome", cependant BLIZZARD (1971), puis ARCHER (1973) soulignèrent l'ambiguïté de cette relation. DANIEL (1968) n'a-t-il pas montré, en effet, que la stimulation du réflexe péristaltique est essentiellement sous contrôle parasympathique. C'est pourquoi, pour vérifier la prédominance des mécanismes cholinergiques sur la défécation, on a fait passer des rats W_A dans l'O.F. après injection d'atropine.

Vingt rats Wistar W_A, caractérisés pour leur réactivité émotionnelle, ont été observés à l'O.F., trois jours consécutifs, pendant 3 minutes selon le protocole habituel. Quinze minutes avant leur 2^e passage dans l'O.F., 10 rats recevaient une injection de sulfate d'atropine 10⁻⁶

à raison d'1 mg/kg et les 10 autres rats un volume équivalent de sérum physiologique. Les résultats rapportés sur la figure 54 montrent bien qu'après l'injection d'atropine une baisse hautement significative s'observe dans le taux de défécation. Cette chute du taux moyen correspond au fait que 7 rats sur 10 ne défèquent plus. Il est intéressant

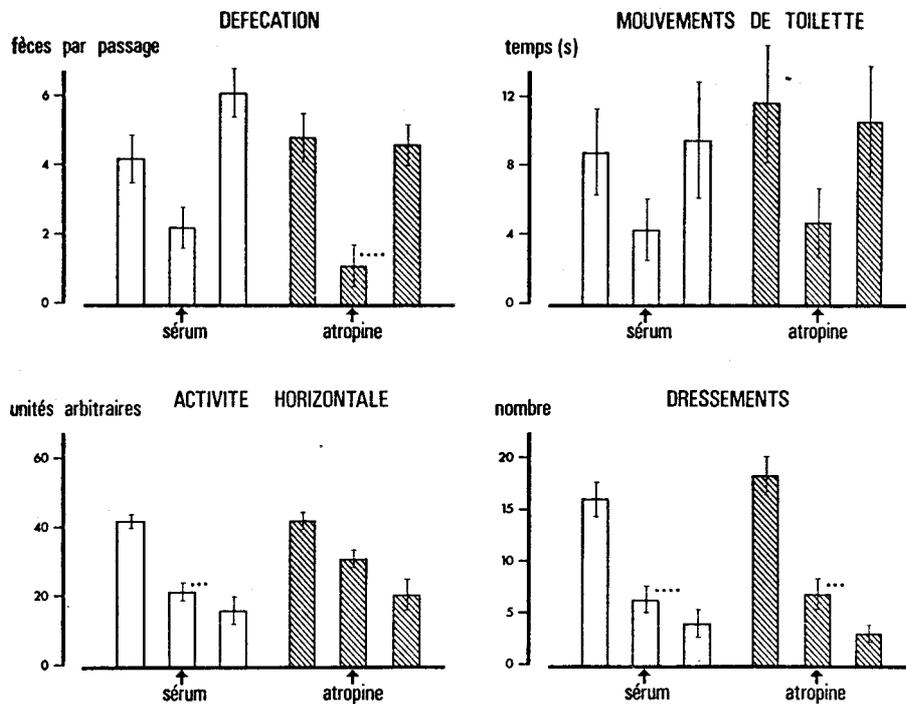


Figure 54

Valeurs moyennes des différents paramètres mesurés à l'open-field pour deux groupes de dix rats W_A .

Chaque valeur représente la moyenne obtenue à chacun des trois passages dans l'open-field (+ l'écart-type de la moyenne).

En blanc : rats témoins ayant subi une piqûre de sérum physiologique avant le deuxième passage

En hachures : rats ayant subi une piqûre de sulfate d'atropine.

*** $P < .01$; **** $P < .001$ entre le premier et le deuxième passage.

de noter par ailleurs que la manipulation et l'injection de sérum physiologique avant le passage dans l'O.F. a tendance également à faire baisser le taux moyen de défécation, de façon moins marquée toutefois puisque 2 rats seulement sur les 10 rats témoins, ne défèquent plus. Chez ces mêmes animaux, l'activité locomotrice diminue significativement alors que les rats atropinisés présentent une baisse moins marquée, non significative, de leurs déplacements. Ces résultats qui laissent prévoir le rôle prédominant sinon exclusif, du parasympathique aux dépens du sympathique dans la défécation s'inscrivent difficilement dans l'hypothèse de HALL (1934) selon laquelle "lors d'une stimulation émotionnelle, des influx peuvent déborder du système sympathique dans le segment sacré et provoquer l'évacuation du colon ou de la vessie". En fait, comme le souligne ARCHER (1973), la réponse sympathique se fait de façon modulée, c'est-à-dire que toutes les structures innervées ne répondent pas avec la même amplitude. Plus récemment, WOLF (1975) écrit même que "les réponses autonomes ne sont pas habituellement des décharges généralisées dans lesquelles l'un ou l'autre système prédomine, mais sont plutôt des types de réactions dont beaucoup comportent l'activité simultanée de nerfs cholinergiques et adrénérgiques spécifiques". Si une même réaction émotionnelle peut ainsi participer des deux systèmes, l'état de la balance neurovégétative du sujet au moment de l'émotion nous paraît un facteur déterminant dans les "modèles" de réactions dont parle WOLF (1975). C'est pourquoi, on a recherché au niveau de l'équilibre neurovégétatif lui-même une éventuelle relation avec la réactivité émotionnelle. Les résultats obtenus au chapitre II nous montrent effectivement qu'aux différences d'activité sympatho-adrénalinique, elles-mêmes liées aux différences de réactivité émotionnelle, apparaissent associées des différences de tonus parasympathique.

On est alors tenté de rapprocher cette prédominance parasympathique plus marquée, dans l'équilibre neurovégétatif des rats émotionnellement

les plus réactifs, à la défécation plus abondante dans l'O.F. L'émotivité telle qu'elle est mesurée apparaîtrait donc davantage liée à la composante trophotrope de HESS qu'à la composante ergotrope. Mais cette dualité existe-t-elle au niveau central ?

IV - ROLE DE CERTAINS CENTRES CEREBRAUX SUR L'EQUILIBRE NEURO-VEGETATIF

On a cité au chapitre III un certain nombre de travaux étayant l'antagonisme fonctionnel des systèmes sérotoninergique et noradrénergique. Le premier correspondrait à un système inhibiteur en relation avec la composante trophotrope. Il contrôlerait l'éveil catécholaminergique à l'origine de l'activation du système ergotrope (MABRY et CAMPBELL, 1973). Les dosages de 5HT cérébrale n'ont pas permis de supposer l'existence de mécanismes sérotoninergiques plus actifs chez les rats plus émotifs. Dans la mesure où la teneur en 5HT corrélerait avec l'activité des neurones correspondants, seuls les rats SD présenteraient au niveau du tronc cérébral une activité plus marquée de ces neurones. Pour ROSECRANS (1970) "un système (sérotoninergique) inhibiteur plus fonctionnel réduirait les effets d'une information excessive, le rat devenant ainsi moins peureux et donc plus actif". Si c'est le cas des SD, on ne retrouve pas la relation hypothétique entre le système trophotrope à dominance parasympathique et les mécanismes sérotoninergiques puisque ces animaux présentent au contraire une dominance orthosympathique. Par conséquent, il nous semble plus vraisemblable que les rats les plus réactifs dans l'O.F. c'est-à-dire ceux qui défèquent beaucoup et présentent une activité locomotrice inversement proportionnelle à leur défécation, possèdent un système cholinergique plus actif. Ce système s'opposerait à l'éveil catécholaminergique en favorisant au contraire certaines manifestations de nature parasympathique. Les résultats obtenus après les lésions de la substance

grise centrale postérieure, tant au point de vue comportemental que physiologique, peuvent s'intégrer dans un tel schéma décrit par CARLTON (1963) et confirmé par FIBIGER et coll. (1970, 1971). Cependant, la relation éventuelle entre la réactivité émotionnelle dans l'O.F. et les mécanismes cholinergiques au niveau cérébral reste à vérifier. Les résultats récents de VERGNES et PENOT (1976) cités précédemment nous y encouragent. D'autre part, GROEN (1975) dans une étude des régulations biochimiques des émotions et du comportement suppose que l'organisme des vertébrés supérieurs dispose de différents mécanismes de rétro-contrôle, neurophysiologiques et neurobiochimiques, pour faire face, par des voies différentes, soit à ses congénères, soit aux modifications de l'environnement. Il cite ainsi trois comportements :

- le combat ou la fuite qui impliqueraient des mécanismes catécholaminergiques dans le système nerveux, à la fois dans le système central d'éveil et dans le système viscéral orthosympathique, et via la médullo-surrénale et le circuit sanguin.

- le comportement dépressif (de défaite) qui résulterait d'une diminution de libération d'un ou plusieurs médiateurs parmi les catécholamines ou les indolamines.

- le comportement soumis, résigné, d'évitement du conflit, dans lequel prédomineraient les mécanismes cholinergiques dans les systèmes nerveux central et viscéral parasymphatique.

En restant avec l'auteur réservé sur ces spéculations schématiques et simplificatrices, on est cependant tenté d'établir un parallèle entre ce dernier comportement et celui du rat "émotif" dans l'O.F.. En effet, ANDERSON (1938) a bien montré que la défécation dans l'O.F. présentait des corrélations très significatives avec des mesures de comportement qu'on pourrait qualifier d'évitement du conflit. Il s'agit, par exemple,

du temps mis par le rat pour sortir de sa cage d'élevage. Or, GROEN (1975) décrit la découverte d'un abri sûr parmi les modalités de ce comportement. Par ailleurs, l'animal "émotif", qui défèque dans l'O.F. s'y déplace généralement peu et s'immobilise contre la paroi verticale la tête la plus souvent tournée vers celle-ci recréant peut-être cet abri sûr qui manque dans l'O.F.. Quoiqu'il en soit, la prédominance des mécanismes cholinergiques s'intégrerait alors assez logiquement dans la réaction du rat "émotif" dans l'O.F..

Pour conclure, on peut donc penser que les différences de réactivité émotionnelle évaluée selon le critère de HALL, sont corrélées avec des différences d'activité adrénosympathique qui reflètent des différences d'équilibre neurovégétatif. Ces différences d'équilibre neurovégétatif révéleraient la prédominance, chez les rats "émotifs" au repos comme dans l'O.F., de mécanismes cholinergiques, qu'il s'agisse des mécanismes centraux ou des commandes viscérales.

RESUME ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, on s'est proposé d'approfondir la connaissance des corrélats physiologiques de la réactivité émotionnelle du rat. Cette étude porte plus précisément sur la relation qui existe entre l'activité du système nerveux végétatif et la réactivité émotionnelle. Bien que souvent évoquée, la nature de cette relation reste très imprécise comme en témoigne la revue de la littérature effectuée au début de ce mémoire. On a pu y constater que la relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité adrénosympathique, particulièrement concernée dans les réactions émotives, est peu abordée chez le rat, cet animal apparaissant cependant comme le sujet de choix dans les études du comportement émotionnel. De la même façon, l'activité parasympathique est la plus souvent ignorée. La nécessité d'un tel travail s'imposait donc. Mais auparavant s'est posé le problème de l'évaluation de la réactivité émotionnelle.

La réactivité émotionnelle est le plus souvent appréciée, chez l'animal, en mesurant l'ampleur de ses réactions émotives face à une situation nouvelle. Parmi les différentes méthodes proposées, on a retenu le test de l'open-field. La défécation dans l'open-field nous est, en effet, apparue comme l'indice dont le caractère émotionnel est le mieux démontré. La simplicité de ce test, sa reproductibilité et son utilisation depuis les travaux de HALL, ont contribué à orienter notre choix.

Trois souches de rats albinos ont été comparées : deux souches d'origine Wistar mais de provenances différentes (WA et WI) et une souche d'origine Sprague-Dawley. Le premier point acquis est la différence de réactivité dans l'open-field des animaux de chaque souche. Les rats Wistar WA qui défèquent le plus dans l'enceinte expéri-

mentale sont émotionnellement les plus réactifs. Les rats SD ainsi que les rats Wistar W_I apparaissent au contraire significativement moins réactifs. Mais des différences ont été observées également pour d'autres paramètres tels que les déplacements et les dressements. L'étude des inter-corrélations entre les réponses observées dans l'open-field apporte des données supplémentaires concernant surtout la relation entre la réactivité émotionnelle et l'activité exploratoire.

L'exploration de la fonction adréno-sympathique nous a permis de mettre en évidence une excrétion urinaire des CA plus basse chez les rats émotionnellement les plus réactifs. Cette donnée a été confirmée par l'utilisation de souches génétiquement sélectionnées par BROADHURST sur le seul critère de la défécation dans l'O.F. ; les rats Maudsley Reactive et Maudsley Non Reactive. Cette différence d'excrétion, généralement plus marquée au niveau de l'adrénaline, s'accompagne, par ailleurs d'une teneur surrénalienne également moins élevée en cette amine chez les rats plus réactifs. D'autre part, on s'est interrogé sur la signification fonctionnelle de ces observations en les complétant par des dosages de VMA, un des principaux métabolites des CA. Ces résultats complémentaires ont permis de conclure aux différences d'activité sympathico-surrénalienne entre les deux souches de rats Wistar d'une part et entre les rats Sprague-Dawley et W_A d'autre part.

Corrélativement, les f_C de repos des rats émotionnellement les plus réactifs se situent à des niveaux plus bas, bien que les teneurs en NA cardiaque n'aient pas permis d'observer d'écarts significatifs.

La différence de réactivité dans l'O.F. s'accompagne dans la plupart des séries expérimentales d'une différence de réactivité du système adréno-sympathique aux agressions. Les rats les plus réactifs dans l'O.F. présentent le plus souvent une augmentation relativement plus marquée des CA urinaires, en particulier de l'A. La fréquence cardiaque

de ces animaux subit, de la même façon, des variations consécutives à la prise en main beaucoup plus importantes.

L'hypothèse de l'existence d'un tonus sympathique plus faible chez les rats qui défèquent le plus dans l'O.F. s'est trouvée confirmée. La baisse de f_c consécutive à l'injection de propranolol est, en effet, plus faible chez les rats WA. Mais il est apparu d'autre part qu'à ce tonus sympathique plus faible se trouve associé un tonus vagal prédominant comme en témoigne l'action d'un anticholinergique chez ces animaux.

La réactivité émotionnelle mesurée dans l'O.F. apparaît donc davantage liée à l'équilibre neuro-végétatif plutôt qu'à la seule activité adrénosympathique.

En relation avec ces différences d'équilibre neuro-végétatif, on a recherché au niveau central cet antagonisme fonctionnel des systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques décrit par BRODIE & SHORE. Les neurones sérotoninergiques, selon ces auteurs, interviennent dans le système trophotrope de HESS à dominance parasympathique et les neurones noradrénergiques dans le système ergotrope de sens orthosympathique. L'étude des teneurs en neuromédiateurs cérébraux n'a pas permis de vérifier cette hypothèse.

Par contre, les lésions de la partie postérieure de la substance grise centrale mésencéphalique, en diminuant la réactivité émotionnelle des rats dans l'open-field, modifient également l'équilibre neuro-végétatif. En effet, la f_c de repos des rats lésés augmente significativement alors que l'excrétion urinaire de base des catécholamines reste stable. On peut donc en déduire une diminution de la contrainte cholinergique associée à la baisse de la réactivité émotionnelle.

Ces résultats comparés aux données de la littérature nous laissent supposer que l'antagonisme fonctionnel recherché antérieurement existerait plutôt, au niveau central, entre des mécanismes noradrénergiques et cholinergiques. La défécation émotionnelle serait donc stimulée au niveau central comme au niveau viscéral parasympathique par des mécanismes cholinergiques susceptibles, d'autre part, d'inhiber l'activité locomotrice dans les mêmes conditions.

Cette étude s'est voulue la plus générale possible par l'utilisation d'animaux de plusieurs lignées, de méthodes différentes d'investigation et par une exploration réalisée à deux niveaux périphérique et central. La concordance d'un certain nombre de résultats ainsi obtenus nous permet donc d'apporter des données nouvelles au problème des corrélats physiologiques de la réactivité émotionnelle. C'est ainsi qu'on a pu montrer que cette réactivité émotionnelle évaluée par la défécation dans l'open-field est liée à l'existence, dans les conditions basales, d'un certain déséquilibre neuro-végétatif. On observe, en effet, chez les rats émotionnellement les plus réactifs une prédominance parasympathique aux dépens d'un tonus sympathique réduit. Les rats peu réactifs possèdent au contraire un rapport plus équilibré entre les deux tonus. Il en résulte alors chez ces animaux une activité adrénosympathique relativement plus marquée que précédemment.

A partir de ces données, on s'est interrogé sur l'intervention, au niveau central, de mécanismes antagonistes cholinergiques et noradrénergiques en relation avec ces différences d'équilibre neuro-végétatif. Si nos résultats comparés aux données de la littérature permettent de retenir cette hypothèse, elle reste pourtant spéculative et doit faire l'objet de nos prochaines investigations.

BIBLIOGRAPHIE

- ADER, R. (1969) - Adrenocortical function and the measurement of "emotionality".
Ann. N. Y. Acad. Sci., 159, Art.3, 791-805.
- ADER, R., FRIEDMAN, S.B. and GRUTA, L. (1967) - "Emotionality" and adrenal cortical function: effects of strain, test, and the 24-hour corticosterone rhythm.
Anim. Behav., 15, 37-44.
- ANDERSON, E.E. (1938) - The interrelationship of drives in the male albino rat. III - Interrelations among measures of emotional, sexual and exploratory behavior.
J. Genet. Psychol., 53, 335-352.
- ANDERSON, E.E. (1940) - The sex hormones and emotion behavior. I - The effect of sexual receptivity upon timidity in the female rat.
J. Genet. Psychol., 56, 149-158.
- ANDERSON, E.E. and ANDERSON, S.F. (1938) - The relation between the weight of the endocrine glands and measures of sexual, emotional and exploratory behavior in the male albino rat.
J. Comp. Psychol., 26, 459-474.
- ANTON, A.H. and SAYRE, D.F. (1962) - A study of the factors affecting the aluminium oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines.
J. Pharmacol. exp. Ther., 138, 360-375.
- ANTON, A.H. and SAYRE, D.F. (1964) - The distribution of dopamine and DOPA in various animals and a method for their determination in diverse biological material.
J. Pharmacol. exp. Ther., 115, 326.
- ANTON, A.H. and SAYRE, D.F. (1972) - Fluorometric assay of catecholamines, serotonin and their metabolites.
In RALL, J.E. and KOPIN, I.J. "The thyroid and biogenic amines", North Holland Publish. Company Ed., 398-436.
- ARCHER, J. (1973) - Tests for emotionality in rats and mice: a review.
Anim. Behav., 21, 205-235.
- AX, A.F. (1953) - The physiological differentiation between fear and anger in humans.
Psychosom. Med., 15, 433-442.
- BAEKELAND, F., SCHENKER, V.J., SCHENKER, A.C. and LASKY, R. (1969) - Urinary excretion of epinephrine, norepinephrine, dopamine and tryptamine during sleep and wakefulness. Effects of pentobarbital, pentobarbital plus dextroamphetamine sulfate and placebo.
Psychopharmacologia, 14, 359-370.
- BARCHAS, J.D., CIARANELLO, R.D., STOLK, J.M., BRODIE, H.K.H. and HAMBURG, D.A. (1972) - Biogenic amines and behavior.
In LEVINE, S. "Hormones and behavior", Academic Press Ed., N.Y., 235-329.
- BARCHAS, J.D. and FREEDMAN, D.X. (1963) - Brain amines: response to physiological stress.
Biochem. Pharmacol., 12, 1232-1235.
- BARGETON, D. (1949) - Appareil pour la mesure du métabolisme des petits animaux.
J. Physiol., Paris, 41, 119-124.
- BATTIG, K. (1969) - Drug effects on exploration of a combined maze and open-field system by rats.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 159, 880-897.

- BEAUVALLET, M., LEGRAND, M. et FUGAZZA, J. (1967) - Hyperthermie et teneur en noradrénaline, dopamine et 5-hydroxytryptamine du cerveau chez le rat.
C. R. Soc. Biol., 161, 1291-1294.
- BEAUVALLET, M. et POGGIOLI, J. (1971) - Teneurs en hormones des surrénales après une heure de nage chez le rat.
J. Pharmacol., 2, 109-116.
- BECKER, E.J. and KREUZER, F. (1970) - Catecholamine excretion by the healthy adult human.
Pflügers Arch., 316, 95-113.
- BECKER, G. (1969) - Initial and habituated autonomic reactivity in the male and female rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 69, 459-464.
- BENEŠ, V. and BENEŠOVÁ, O. (1966) - Die Reaktivität von Ratten mit verschiedenem Typ der höheren Nerventätigkeit auf die Stress-Situation.
Int. Symposium f. Kortiko-Viszerale Physiol. Pathol. u. Ther., Berlin, 1964.
Abh. d. Deutsch. Akad. Wiss., Berlin, Kl. f. Med., 2, 77-79.
- BENEŠ, V. and BENEŠOVÁ, O. (1970) - Monoamines and the reactivity of rats with different types of higher nervous activity.
Activ. Nerv. Sup., 12, 88-90.
- BENEŠ, V., BENEŠOVÁ, O., KAZDOVA, E. and LAT, J. (1970) - Brain monoamines, exploratory activity and defecation rate in rats.
Activ. Nerv. Sup., 12, 87-88.
- BENEŠOVÁ, O. (1976) - Genetically determined variability of rat behaviour and its biochemical correlates.
Activ. Nerv. Sup., 18, 107-108.
- BENEŠOVÁ, O. and BENEŠ, V. (1970) - Interindividual differences in reactivity to stress in selected rats.
Activ. Nerv. Sup., 12, 176-178.
- BENEŠOVÁ, O. and BENEŠ, V. (1971) - Reactivity and brain monoamines in rats characterized by extreme values of exploratory activity and frequency of defecation.
Activ. Nerv. Sup., 13, 150-152.
- BENEŠOVÁ, O. and BENEŠ, V. (1972) - Different reactivity to stress in rats selected for high and low rates of exploratory activity and frequency of defecation.
Int. J. Psychobiol., 2, 273-284.
- BERGSTRÖM, S. and HANSSON, G. (1951) - The use of amberlite IRC 50 for the purification of adrenaline and histamine.
Acta Physiol. Scand., 22, 87-92.
- BERNET, F. (1973) - Etude de l'existence d'une relation entre l'émotivité et l'activité adrénosympathique chez le rat.
Thèse 3e Cycle, Lille, 1 vol., 94 p. ronéot.
- BERNET, F., COLLACHE, M. et DENIMAL, J. (1975) - Influence de la température ambiante sur le métabolisme et la fréquence cardiaque du rat albinos, au repos.
Arch. int. Physiol. Bioch., 83, 633-645.
- BERNET, F. et DENIMAL, J. (1974 a) - Evolution de la réponse adrénosympathique à l'exercice au cours de l'entraînement chez le rat.
Europ. J. appl. Physiol., 33, 57-70.
- BERNET, F. et DENIMAL, J. (1974 b) - Etude comparée de l'équilibre neurovégétatif chez des rats d'émotivité différente.
J. Physiol., Paris, 69, 222 A.
- BERTLER, A., CARLSSON, A. and ROSENGREN, E. (1958) - A method for fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.
Acta Physiol. Scand., 44, 273-292.
- BHAGAT, B. (1969) - Effect of chronic cold stress on catecholamine levels in rat brain.
Psychopharmacologia, 16, 1-4.

- BIEL, W.C. and O'KELLY, L.I. (1940) - The effect of cortical lesions on emotional and regressive behavior in the rat. I - Emotional behavior.
J. Comp. Psychol., 30, 221-240.
- BILLINGSLEA, F.V. (1942) - Intercorrelational analysis of certain behavior salients in the rat.
J. Comp. Psychol., 34, 203-211.
- BLACK, R.W., FOWLER, R.L. and KIMBRELL, G. (1964) - Adaptation and habituation of heart rate to handling in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 57, 422-425.
- BLISS, E.L., ALLION, J. and ZWANZIGER, J. (1968) - Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 164, 122-134.
- BLISS, E.L., THATCHER, W. and ALLION, J. (1972) - Relationship of stress to brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid.
J. Psychiat. Res., 9, 71-80.
- BLISS, E.L. and ZWANZIGER, J. (1966) - Brain amines and emotional stress.
J. Psychiat. Res., 4, 189-198.
- BLIZARD, D.A. (1971) - Autonomic reactivity of the rat : effects of genetic selection for emotionality.
J. Comp. Physiol. Psychol., 76, 2, 282-289.
- BLIZARD, D.A. and CHAI, C.K. (1972) - Behavioral studies in mice selectively bred for differences in thyroid function.
Behav. Genet., 2, 301-309.
- BLIZARD, D.A., LIPPMAN, H.R. and CHEN, J.J. (1975) - Sex differences in open-field behavior in the rat ; the inductive and activational role of gonadal hormones.
Physiol. Behav., 14, 601-608.
- BLOCH, V. (1965) - Le contrôle central de l'activité électrodermale.
J. Physiol., Paris, 57, suppl.13, 132 p.
- BOGDANSKI, D.F., PLETSCHER, A., BRODIE, B.B. and UDENFRIEND, S. (1956) - Identification and assay of serotonin in brain.
J. Pharmacol. exp. Ther., 117, 82-88.
- BOISSIER, J.R. et GIUDICELLI, J.F. (1965) - Métabolisme, répartition, fixation et libération des catécholamines.
Thérapie, XX, 837-866.
- BORBELY, A.A., HUSTON, J.P. and WASER, P.G. (1973) - Physiological and behavioral effects of parachlorophenylalanine in the rat.
Psychopharmacologia, 31, 131-142.
- BRADY, J.V. and HUNT, H.F. (1951) - A further demonstration of the effects of electroconvulsive shock on a conditioned emotional response.
J. Comp. Physiol. Psychol., 44, 204-209.
- BRADY, J.V. and NAUTA, W.J.H. (1953) - Subcortical mechanisms in emotional behavior : affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 46, 339-346.
- BRAIN, P.F. and NOWELL, N.W. (1969) - Some behavioral and endocrine relationships in adult male laboratory mice subjected to open field and aggression tests.
Physiol. Behav., 4, 945-947.
- BROADHURST, P.L. (1957) - Determinants of emotionality in the rat. I - Situational factors.
Brit. J. Psychol., 48, 1-12.
- BROADHURST, P.L. (1958) - Determinants of emotionality in the rat. III - Strain differences.
J. Comp. Physiol. Psychol., 51, 55-59.

- BROADHURST, P.L. (1960) - Experiments in psychogenetics : applications of biometrical genetics to the inheritance of behaviour.
In EYSENCK, H.J. Ed. "Experiments in personality", vol.1 : Psychogenetics and psychopharmacology, Routledge and Kegan Paul, London, 1-102.
- BROADHURST, P.L. (1975) - The Maudsley Reactive and Non Reactive strains of rats : a survey.
Behav. Genet., 5, 299-319.
- BROADHURST, P.L. and BIGNAMI, G. (1965) - Correlative effects of psychogenetic selection : a study of the roman high and low avoidance strains of rats.
Behav. Res. Ther., 2, 273-280.
- BROADHURST, P.L. and WATSON, R.H.J. (1964) - Brain cholinesterase, body build and emotionality in different strains of rats.
Anim. Behav., 12, 42-51.
- BRODIE, B.B. and SHORE, P.A. (1957) - A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 66, 631-642.
- BRONSTEIN, P.M. (1972) - Repeated trials with the albino rat in the open-field as a function of age and deprivation.
J. Comp. Physiol. Psychol., 81, 84-93.
- BROWN, R.M., SNIDER, S.R. and CARLSSON, A. (1974) - Changes in biogenic amine synthesis and turnover induced by hypoxia and / or foot shock stress. II - The central nervous system.
Neural Transm., 35, 293-305.
- BRUELL, J.H. (1963) - Emotional defecation in mice : a territory marking response ?
American Psychology Association meeting, New-York. Cité par BRAIN and NOWELL (1969).
- BURKE, A.W. and BROADHURST, P.L. (1966) - Behavioural correlates of the oestrous cycle in the rat.
Nature, 209, 5019, 223-224.
- CALLINGHAM, B.A. (1967) - The catecholamines, adrenaline, noradrenaline.
In GRAY, C.H. and BACHARACH, A.L. Ed. "Hormones in blood", 2nd ed., Academic Press, New-York, 519-599.
- CANDLAND, D.K. and CAMPBELL, B.A. (1962) - Development of fear in the rat as measured by behavior in the open-field.
J. Comp. Physiol. Psychol., 55, 593-596.
- CANDLAND, D.K., CULBERTSON, J.K. and MOYER, R.S. (1965) - Parameters affecting adaptation to and retention of open-field elimination in the rat.
Anim. Behav., 13, 46-51.
- CANDLAND, D.K. and NAGY, Z.M. (1969) - The open-field : some comparative data.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 159, 831-851.
- CANDLAND, D.K., PACK, K.D. and MATTHEWS, T.J. (1967) - Heart rate and defecation frequency as measures of rodent emotionality.
J. Comp. Physiol. Psychol., 64, 146-150.
- CANNON, W.B. (1929) - Bodily changes in pain, hunger, fear and rage.
D. APPLETON & Company, New-York & London.
- CARLTON, P.L. (1963) - Cholinergic mechanism in the control of behavior by the brain.
Psychol. Rev., 70, 19-39.
- CESSON, G. et SCHMITZ, G. (1970) - Dosage fluorimétrique des catécholamines plasmatiques.
Path. Biol., 18, 451-460.
- CHANG, C.C. (1964) - A sensitive method for spectrofluorometric assay of catecholamines.
Int. J. Neuropharmacol., 3, 643-649.
- CHAURAND, J.P. (1973) - Etude de la participation fonctionnelle de certaines structures mésentéphaliques au déterminisme du comportement d'agression interspécifique rat-souris.
Thèse Doctorat ès Sci., Strasbourg, 1 vol., 199 p.

- CLARK, W. and DRELL, W. (1954) - Presence of a monoglycuronic compound of A in urine.
Fed. Proc., 13, 343.
- COBURN, C.A. (1922) - Heredity of wildness and savageness in mice.
Behav. Monogr., 4, n°5. Cité d'après HALL (1941).
- COHEN, G. and GOLDENBERG, M. (1957) - The simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma. I - The fluorescence characteristics of adrenolutine and noradrenolutine and their simultaneous determination in mixtures.
J. Neurochem., 2, 58-70.
- COLLACHE, M. (1974) - Etude du métabolisme et de la fréquence cardiaque chez deux lots de rats d'émotivité différente dans diverses conditions de température ambiante.
Thèse 3e Cycle, UST Lille, 1 vol., 100 p.
- COLLINS, R.L. (1966) - What else does the defaecation score measure?
Am. Psychologist., 21, 702.
- COSNIER, J. (1966) - Les névroses expérimentales de la psychologie animale à la pathologie humaine.
Collection "Science ouverte", Ed. Seuil, Paris, 1 vol., 175 p.
- COX, R.H., Jr and PERHACH, J.L., Jr (1973) - A sensitive, rapid and simple method for the simultaneous spectrofluorometric determinations of norepinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of brain.
J. Neurochem., 20, 1777-1780.
- CRAWFORD, T.B. and OUTSCHOORN, A.S. (1951) - The quantitative separation of adrenaline and noradrenaline in biological fluids and tissue extracts.
Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy, 6, 8-19.
- CROUT, R.J. (1961) - Catecholamines in urine.
In "Standard methods of clinical chemistry", Academic Press Ed., N.Y., vol.3, 62-80.
- CROW, T.J. and ARBUTHNOTT, G.W. (1972) - Function of catecholamine containing neurones in mammalian central nervous system.
Nature, 238, 245-246.
- CUSSAC, M. (1971) - L'estimation fluorimétrique des catécholamines dans les liquides et tissus biologiques.
Ann. Biol. Clin., 29, 5-24.
- CYTAWA, J. (1974) - Recovery of emotional behavior after lesions of the septal area.
Acta Neurobiol. Exp., 34, 161-170.
- CYTAWA, J. and TEITELBAUM, P. (1968) - Spreading depression and recovery from septal hyper-emotionality.
Folia Biol., 16, 459-468.
- D'AMOUR, F.E. and BLOOD, F.R. (1953) - Manual for laboratory work in mammalian physiology.
The University of Chicago Press ed., Chicago, 1 vol.
- DANIEL, E.E. (1968) - Pharmacology of the gastro-intestinal tract.
In CODE, C.F. Ed. "Handbook of Physiology", Section 6 "Alimentary Canal", vol.4 "Motility", Amer. Physiol. Soc., Washington D.C., 2267-2324.
- DAWSON, J. and BONE, A. (1963) - The relationship between urine volume and urinary adrenaline and noradrenaline excretion in a group of psychotic patients.
Brit. J. Psychiat., 109, 629-630.
- DE GROOT, J. (1972) - The rat forebrain in stereotaxic coordinates.
Verhandelingen der koninklijke Nederlandse Akademie Van Wetenschappen, AFD, Natuurkunde, Tweede Reeks, Deel LII, 4, 1 vol., 40 p.
- DENENBERG, V.H. (1969) - Open-field behavior in the rat: what does it mean?
Ann. N. Y. Acad. Sci., 159, 852-859.

- DENIMAL, J. (1969) - Etude de l'influence d'une situation nouvelle sur la fréquence cardiaque du rat.
C. R. Soc. Biol., 163, 1570-1573.
- DENIMAL, J. (1974) - Les variations respiratoires du rythme cardiaque. Description et étude des mécanismes chez le rat.
Thèse Doctorat ès Sci., Lille, 1 vol., 238 p.
- DENIMAL, J., DUTRIEUX, G. et BOUTISSET, S. (1968) - Sur la mesure de la fréquence cardiaque d'un lot de rats à l'aide d'un dispositif électronique original.
C. R. Soc. Biol., 162, 468-472.
- DESSAUX, G. (1955) - Mesure de la fréquence cardiaque chez le rat. Etude critique des déterminations expérimentales.
J. Physiol., Paris, 47, 731-736.
- DOUGLAS, R.J., ISAACSON, R.L. and MOSS, R.L. (1969) - Olfactory lesions, emotionality and activity.
Physiol. Behav., 4, 379-381.
- DOYLE, G.A. and YULE, E.P. (1959) - Grooming activities and freezing behaviour in relation to emotionality in albino rats.
Anim. Behav., 7, 18-22.
- DREVON, B. (1957) - Les procédés chimiques et physiques de dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les tissus et liquides organiques.
In Colloques nationaux du CNRS "L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques", CNRS, 1 vol., 35-51.
- EHRLÉN, I. (1948) - Fluorimetric determination of adrenaline [II].
Farm. Rev. Sverige, 47, 242-250.
- ELLISON, G. (1975) - Behavior and the balance between norepinephrine and serotonin.
Acta Neurobiol. Exp., 35, 499-515.
- ELLISON, G. (1976) - Monoamine neurotoxins : selective and delayed effects on behavior in colonies of laboratory rats.
Brain Res., 103, 81-92.
- ELLISON, G. and BRESLER, D. (1974) - Tests of emotional behavior in rats following depletion of norepinephrine, of serotonin or of both.
Psychopharmacologia, 34, 275-288.
- ELMADJIAN, F. (1962 a) - Adrenaline and noradrenaline.
In DORFMAN, R.I. Ed. "Methods in hormone research", Academic Press, New-York & London, vol. I, 337-351.
- ELMADJIAN, F. (1962 b) - Epinephrine and norepinephrine.
In DORFMAN, R.I. Ed. "Methods in hormone research", Academic Press, New-York & London, vol. II, 371-383.
- ELMADJIAN, F., HOPE, J.M. and LAMSON, E.T. (1958) - Excretion of epinephrine and norepinephrine under stress.
Rec. Progr. Hormone Res., 14, 513-553.
- EULER, U.S. Von (1948) - Preparation, purification and evaluation of noradrenaline and adrenaline in organ extracts.
Arch. internat. Pharmacodyn. Ther., 77, 477-485.
- EULER, U.S. Von (1964) - Quantitation of stress by catecholamine analysis.
Clin. Pharmacol. Ther., 5, 398-404.
- EULER, U.S. Von and FLODING, I. (1955) - Fluorimetric estimation of noradrenaline and adrenaline in urine.
Acta Physiol. Scand., 33, suppl. 118, 57-62.
- EULER, U.S. Von and HAMBERG, U. (1949) - Colorimetric estimation of noradrenalin in the presence of adrenalin.
Science, 110, 561.

- EULER, U.S. Von, HELLNER-BJÖRKMAN, S. and ORWEN, I. (1955) - Diurnal variations in the excretion of free and conjugated noradrenaline and adrenaline in urine from healthy subjects. *Acta Physiol. Scand.*, 33, suppl.118, 10-16.
- EULER, U.S. Von and LISHAJKO, F. (1961) - Improved technique for the fluorimetric estimation of catecholamines. *Acta Physiol. Scand.*, 51, 348-356.
- EULER, U.S. Von and ORWEN, I. (1955) - Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, 33, suppl.118, 1-9.
- EVANS, J.T. and HUNT, J. Mc V. (1942) - The "Emotionality" of rats. *Amer. J. Psychol.*, 55, 528-545.
- FEUER, G. (1969) - Difference in emotional behaviour and in function of the endocrine system in genetically different strains of albino rats. In BAJUSZ, E. Ed. "Physiology and pathology of adaptation mechanisms", Pergamon Press, Oxford, 214-233.
- FEUER, G. and BROADHURST, P.L. (1962 a) - Thyroïd function in rats selectively bred for emotional elimination. II - Differences in thyroïd activity. *J. Endocrin.*, 24, 253-262.
- FEUER, G. and BROADHURST, P.L. (1962 b) - Thyroïd function in rats selectively bred for emotional elimination. III - Behavioural and physiological changes after treatment with drugs acting on the thyroïd. *J. Endocrin.*, 24, 385-396.
- FIBIGER, H.C. and CAMPBELL, B.A. (1971) - The effect of para-chlorophenylalamine on spontaneous locomotor activity in the rat. *Neuropharmacology*, 10, 25-32.
- FIBIGER, H.C., LYNCH, G.S. and COOPER, H.P. (1971) - A biphasic action of central cholinergic stimulation on behavioral arousal in the rat. *Psychopharmacologia*, 20, 366-382.
- FIBIGER, H.C., LVTLE, L.D. and CAMPBELL, B.A. (1970) - Cholinergic modulation of adrenergic arousal in the developing rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 72, 384-389.
- FISCHER, E., SAAVEDRA, J.M. and HELLER, B. (1968) - Effects of catecholamines, adrenergic substances and their blocking agents on the searching behavior in mice. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 18, 780-786.
- FLOCH, H. (1964) - Acide vanilmandélique urinaire et métabolisme des catécholamines. *Biol. Méd., Paris*, 53, 381-450.
- FOLKOW, B. and EULER, U.S. Von (1954) - Selective activation of noradrenaline and adrenaline producing cells in the suprarenal gland of the cat by hypothalamic stimulation. *Circulation Res.*, 2, 191-195.
- FRAISSE, P. (1963) - Les émotions. In FRAISSE, P. et PIAGET, J. "Traité de Psychologie expérimentale", PUF Ed., Paris, Fasc.V, 83-153.
- FRANKENHAEUSER, M. (1971) - Behavior and circulating catecholamines. *Brain Res.*, 31, 241-262.
- FRANKENHAEUSER, M. (1975) - Experimental approaches to the study of catecholamines and emotion. In LEVI, L. Ed. "Emotions : their parameters and measurement", Raven Press, New-York, 209-234.
- FRANKENHAEUSER, M., FRÖBERG, J., HAGDAHL, R., RISSLER, A., BJÖRKVALL, C. and WOLFF, B. (1967) - Physiological, behavioral and subjective indices of habituation to psychological stress. *Physiol. Behav.*, 2, 229-237.

- FRANKENHAEUSER, M., MELLIS, I., RISSLER, A., BJÖRKVALL, C. and PATKAI, P. (1968) - Catecholamine excretion as related to cognitive and emotional reaction patterns. *Psychosom. Med.*, 30, 109-120.
- FRÖBERG, J., KARLSSON, C.G., LEVI, L., LIDBERG, L. and SEEMAN, K. (1970) - Conditions of work : psychological and endocrine stress reactions. *Arch. Environ. Health*, 21, 789-797.
- FRUEHAN, A.E. and LEE, G.F. (1966) - The measurement of conjugated catecholamines in human urine. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 42, 172-176.
- FUGAZZA, J. (1963) - Contribution à l'étude de la noradrénaline cérébrale. *J. Physiol., Paris*, 55, suppl.8, 76 p.
- FUNKENSTEIN, D.H. (1955) - The physiology of fear and anger. *Sci. Amer.*, 192, 74-80.
- FURCHTGOTT, E. and CURETON, E.E. (1964) - Factor analysis of emotionality and conditioning in mice. *Psychol. Rep.*, 15, 787-794.
- FURCHTGOTT, E., WECHKIN, S. and DEES, J.W. (1961) - Open-field exploration as a function of age. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 54, 386-388.
- GATRARD, A. et MARNAY-GULAT, C. (1971) - Libération de catécholamines au cours de la contrainte ulcérogène du rat. Influence de la médullo-surrénalectomie. *J. Physiol., Paris*, 63, 51 A.
- GASTALDI, F. e MOLINARI, E. (1968) - Contributo alla conoscenza del meccanismo di escrezione urinaria delle catecolamine. *Folia Endocrinol.*, 21, 365-372.
- GIBSON, S., Mc GEER, E.G. and Mc GEER, P.L. (1969) - Metabolism of catecholamines in cold-exposed rats. *J. Neurochem.*, 16, 1491-1493.
- GLOWINSKI, J. and IVERSEN, L.L. (1966) - Regional studies of catecholamines in the rat brain. I - The disposition of ³H norepinephrine, ³H dopamine and ³H dopa in various regions of the brain. *J. Neurochem.*, 13, 655-669.
- GODEFRÖY, F. (1964) - Influence du jeûne sur la teneur en adrénaline et en noradrénaline des surrénales et de l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, 158, 693-696.
- GOODALL, Mc C. (1962) - Sympathoadrenal response to gravitational stress. *J. Clin. Invest.*, 47, 197-202.
- GORDON, R., SPECTOR, S., SJOERDSMA, A. and UDENFRIEND, S. (1966) - Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. *J. Pharm. exp. Ther.*, 147, 86-95.
- GOTTESHAN, C. (1967) - Recherche sur la psychophysiologie du sommeil chez le rat. Thèse Doctorat ès Sci., Les Presses du Palais Royal, Paris, 1 vol., 156 p.
- GRAHAM, L.A. (1966) - Effect of phenoxybenzamine and hydergine on urinary catechol amines in rats during restraint. *Acta Physiol. Scand.*, 68, 18-22.
- GRAY, J.A., LEAN, J. and KEYNES, A. (1969) - Infant androgen treatment and adult open-field behavior : direct effects and effects of injections to siblings. *Physiol. Behav.*, 4, 177-181.
- GRAY, J.A. and LEVINE, S. (1964) - The effect of induced oestrus on emotional behaviour in selected strains of rats. *Nature*, 201, 1198-1200.

- GRAY, J.A., LEVINE, S. and BROADHURST, P.L. (1965) - Gonadal hormone injections in infancy and adult emotional behaviour. *Anim. Behav.*, 13, 33-45.
- GROEN, J.J. (1975) - The measurement of emotion and arousal in the clinical physiological laboratory and in medical practice. In LEVI, L. Ed. "Emotions : their parameters and measurement", Raven Press, New-York, 727-746.
- HÄGGENDAL, J. (1962) - On the use of strong exchange resins for determinations of small amounts of catechol amines. *Scand. J. clin. Invest.*, 14, 537-544.
- HÄGGENDAL, J. (1963) - An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissues. *Acta Physiol. Scand.*, 59, 242-254.
- HÄGGENDAL, J. (1966) - C. Newer developments in catecholamine assay. *Pharmacol. Rev.*, 18, 325-329.
- HALL, C.S. (1934) - Emotional behavior in the rat. I - Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J. comp. Psychol.*, 8, 385-403.
- HALL, C.S. (1941) - Temperament : a survey of animal studies. *Psychol. Bull.*, 38, 909-943.
- HALLIDAY, M.S. (1967) - Exploratory behaviour in elevated mazes. *Quart. J. exp. Psychol.*, 19, 254-263.
- HANEN, C. (1965) - Activité électro-corticale et modifications végétaives au cours du travail musculaire chez l'animal. *J. Physiol., Paris*, 57, 485-498.
- HARRINGTON, G.M. and HANLON, J.R. (1966) - Heart rate, defecation and genetic differences in rats. *Psychonom. Sci.*, 6, 9, 425-426.
- HATHAWAY, P.W., BREHM, M.L., CLAPP, J.R. and BOGDONOFF, M.D. (1969) - Urine flow, catecholamines and blood pressure. The variability of response of normal human subjects in a relaxed laboratory setting. *Psychosom. Med.*, 31, 20-30.
- HEGMANN, J.P. and DE FRIES, J.C. (1968) - Open-field behavior in mice : genetic analysis of repeated measures. *Psychonom. Sci.*, 13, 27-28.
- HENDERSON, N.D. (1966) - Changes in open-field behaviour as a result of experimenter manipulation before or after intense shock. *Canad. J. Psychol.*, 20, 296-301.
- HERMANN, H., BERGER, M., PEVRIN, L., MORNEX, R. et VIAL, J. (1961) - Etude critique du dosage des catécholamines urinaires. Comparaison des méthodes fluorimétriques et biologiques. *Path.-Biol.*, 9, 2229-2241.
- HESS, W.R. (1949) - Das Zwischershirn Schwabe Basel. Cité par FISCHER et coll. (1968).
- HINE, B. and PAOLINO, R.M. (1972) - Increases in heart rate. A accompanying decreases in activity and defecation : support for a dual-process theory of habituation ? *Behav. Biol.*, 7, 427-433.
- HOELDTKE, R.D. and MARTIN, W.R. (1970) - Urine volume and catecholamines excretion. *J. Lab. Clin. Med.*, 75, 166-174.
- HOELDTKE, R.D. and SLOAN, J.W. (1970) - Acid hydrolysis of urinary catecholamines. *J. Lab. Clin. Med.*, 75, 159-165.

- HOLE, K. and LORENS, S.A. (1975) - Response to electric shock in rats : effects of selective midbrain raphe lesions.
Pharm. Biochem. Behav., 3, 95-102.
- HOLLAND, H.C. and GUPTA, B.D. (1966) - Some correlated measures of activity and reactivity in two strains of rats selectively bred for differences in the acquisition of a conditioned avoidance response.
Anim. Behav., 14, 574-580.
- HUNT, H.F. and OTIS, L.S. (1953) - Conditioned and unconditioned emotional defecation in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 46, 378-382.
- IMADA, H. (1970) - Amount of open-field defecation, home cage defecation and food and water intake in Maudsley Reactive and Non Reactive strains of rats.
Ann. Anim. Psychol., 20, 1-6.
- IVERSEN, S.D. and IVERSEN, L.L. (1975) - Central neurotransmitters and the regulation of behavior.
In GAZZANIGA, M.S. and BLAKEMIRE, C. Eds. "Handbook of Psychobiology", Academic Press, New-York, San Francisco, London, 153-200.
- IVINSKIS, A. (1966) - A note on the open-field test of emotionality.
Aust. J. Psychol., 18, 276-280.
- IVINSKIS, A. (1968) - The reliability of behavioural measures obtained in the open-field.
Aust. J. Psychol., 20, 173-177.
- IVINSKIS, A. (1970) - A study of validity of open-field measures.
Aust. J. Psychol., 22, 175-183.
- JACOBS, B.L. and COHEN, A. (1976) - Differential behavioral effects of lesions of the median or dorsal raphe nuclei in rats : open-field and pain-elicited aggression.
J. Comp. Physiol. Psychol., 90, 102-108.
- JACOBS, B.L., WISE, W.D. and TAYLOR, M.M. (1974) - Differential behavioral and neurochemical effects following lesions of the dorsal or median raphe nuclei in rats.
Brain Res., 79, 353-361.
- JOFFE, J.M., MULICK, J.A. and RAWSON, R.A. (1972) - Effects of adrenalectomy on open-field behavior in rats.
Horm. Behav., 3, 87-96.
- JOLLEY, A. and ADAM, J.H. (1975) - Gestational stress : effects on open-field behaviour and heart rate reactivity in rat offspring.
Biol. Psychol., 3, 231-236.
- JOLLEY, A. and DREESMAN, H. (1973) - Increased illumination level during gestation and offspring emotionality in the rat.
Anim. Behav., 21, 660-664.
- JOSE, A.D. and STITT, F. (1969) - Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the intrinsic heart rate and myocardial contractility in dogs.
Circulation Res., 25, 53-66.
- JUND, A., CANGUILHEM, B. et KARLI, P. (1971) - Catécholamines urinaires et comportement d'agression interspécifique du rat.
C. R. Soc. Biol., 165, 1998-2004.
- KAHANE, Z., ESSER, A.H., KLINE, N.S. and VESTERGAARD, P. (1967) - Estimation of conjugated epinephrine and norepinephrine in urine.
J. Lab. Clin. Med., 69, 1042-1050.
- KAMEYAMA, T., SHIGEHISA, T. and NABESHIMA, T. (1975) - Correlation between the 5-hydroxytryptamine contents in the brain and degrees of sensory, and locomotor activities in the rat.
Jap. J. Pharmacol., 25, 784-787.

- KÁRKI, N.T. (1956) - The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in different age groups, its diurnal variation and the effect of muscular work on it.
Acta Physiol. Scand., 39, suppl.132, 96 p.
- KARLI, P. (1968) - Système limbique et processus de motivation.
J. Physiol., Paris, 60, suppl.1, 3-148.
- KARLI, P. et VERGNES, M. (1963) - Déclenchement du comportement d'agression interspécifique rat-souris par des lésions expérimentales de la bandelette olfactive latérale et du cortex prépyriforme.
C. R. Soc. Biol., 157, 372-374.
- KARLI, P. et VERGNES, M. (1965) - Rôle des différentes composantes du complexe nucléaire amygdalien dans la facilitation de l'agressivité interspécifique du rat.
C. R. Soc. Biol., 159, 754-756.
- KEIM, K.L. and SIGG, E.B. (1976) - Physiological and biochemical concomitants of restraint stress in rats.
Pharm. Biochem. Behav., 4, 289-297.
- KING, D.L. (1970) - Comparison between two methods of demonstrating relatedness of emotionality variables in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol., 72, 238-243.
- KING, D.L. and APPELBAUM, J.R. (1973) - Effects of trials on "emotionality" behavior of the rat and mouse.
J. Comp. Physiol. Psychol., 85, 186-194.
- KING, F.A. (1958) - Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat.
J. Nerv. Ment. Dis., 126, 57-63.
- KING, F.A. (1959) - Relationship of the "septal syndrome" to genetic differences in emotionality in the rat.
Psychol. Rep., 5, 11-17.
- KING, F.A. and MEYER, P.M. (1958) - Effects of amygdaloid lesions upon septal hyperemotionality in the rat.
Science, 128, 655-656.
- KIRSHNER, N. and GOODALL, Mc C. (1957) - Separation of adrenaline, noradrenaline and hydroxytyramine by ion exchange chromatography.
J. Biol. Chem., 226, 207-212.
- KOPIN, I.J. (1964) - Metabolism of the catecholamines.
Z. Klin. Chem. Dtsch., 2, 115-123.
- KOPIN, I.J. and WEISE, V. (1968) - Effect of reserpine and metaraminol on excretion of homovanillic acid and 5-methoxy-4-hydroxyphenol-glycol in the rat.
Biochem. Pharmacol., 17, 1461-1464.
- KOSTŔWSKÍ, W., GIACALONE, E., GARATTINI, S. and VALZELLI, L. (1968) - Studies on behavioral and biochemical changes in rats after lesion of midbrain raphe.
Europ. J. Pharmacol., 4, 371-376.
- KVETŔANSKÝ, R. (1973) - Transsynaptic and humoral regulation of adrenal catecholamine synthesis in stress.
In USDIN, E. and SNYDERS, S. Eds. "Frontiers in catecholamine research", Pergamon Press New-York, 223-229.
- KVETŔANSKÝ, R. and MIKULAJ, L. (1970) - Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress.
Endocrinology, 87, 738-743.
- KVETŔANSKÝ, R., TORDA, T., JAHNOVÁ, E. and SALEH, N. (1975) - Activity of catecholamine degrading enzymes in rat adrenal medulla and cortex after acute and repeated stress.
Endocrinologia Exp., 9, 79-86.

- LAASBERG, L.H. and SHIMOSATO, S. (1966) - Paper chromatographic identification of catecholamines.
J. appl. Physiol., 21, 1929-1934.
- LACEY, J.I. (1956) - The evaluation of autonomic responses : toward a general solution.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 67, 125-164.
- LAGERSPETZ, K.V.H., TIRRI, R. and LAGERSPETZ, K.M.J. (1968) - Neurochemical and endocrinological studies of mice selectively bred for aggressiveness.
Scand. J. Psychol., 9, 157-160.
- LANGER, S.Z. (1974) - Selective metabolic pathways for noradrenaline in the peripheral and in the central nervous system.
Med. Biol., 52, 372-383.
- LARNO-VACHERON, S. (1960) - Déterminations fluorimétriques de l'adrénaline et de la noradrénaline dans des solutions mixtes aqueuses pures.
C. R. Soc. Biol., 154, 944-946.
- LÁT, J. (1965) - The spontaneous exploratory reactions as a tool for psychopharmacological studies. A contribution towards a theory of contradiction results in psychopharmacology. In MIKHELM, M.V. and LONGO, V.G. Eds "Pharmacology of conditioning, learning and retention", Pergamon Press, London, 47-66.
- LEDUC, J. (1961) - Catecholamines production and release in exposure and acclimation to cold.
Acta Physiol. Scand., 53, suppl.183, 101 p.
- LEGRAND, M. (1969) - Influence de l'hyperthermie sur les concentrations en noradrénaline de différentes aires cérébrales chez le rat. Variations concomitantes au niveau du coeur et des surrénales.
J. Physiol., Paris, 61, 99-118.
- LESTER, D. (1968) - Two tests of a fear motivated theory of exploration.
Psychon. Sci., 10, 385-386.
- LEVI, L. (1961) - A new stress tolerance test with simultaneous study of physiological and psychological variables.
Acta Endocr., 37, 38-44.
- LEVI, L. (1967) - Sympatho-adrenomedullary responses to emotional stimuli : methodologic, physiologic and pathologic considerations. In BAJUSZ Ed. "An introduction to clinical neuroendocrinology", Karger, Basel/New-York, 78-105.
- LEVI, L. (1968) - Sympatho-adrenomedullary and related biochemical reactions during experimentally induced emotional stress. In MICHAEL, R.P. Ed. "Endocrinology and human behaviour", Oxford University Press, London, 1 vol., 200-219.
- LEVI, L. (1972) - Stress and distress in response to psychosocial stimuli. In EYSENCK, H.J. Ed. "International series of monographs in experimental psychology", vol.17, 166 p.
- LEY, K.F. and CORSON, J.A. (1975) - Effects of ACTH, adrenalectomy and time of day on emotional activity of the rat.
Behav. Biol., 9, 111-115.
- LIBOUSAN, S. (1964) - Etude électrophysiologique des structures cérébrales du rat blanc. Comparaison avec les structures homologues du chat et du singe.
Thèse Doctorat ès Sciences, Paris, 1 vol., 99 p.
- LIDBERG, L. and LEVI, L. (1969) - Anxiety and the endocrine system.
Aust. N. Z. J. Psychiatry, 3, 202-206.
- LIN, Y.C. and HORVATH, S.M. (1972) - Autonomic nervous control of cardiac frequency in the exercise-trained rat.
J. appl. Physiol., 33, 796-799.

- LIVSEY, P.J. and EGGER, G.J. (1970) - Age as a factor in open-field responsiveness in the white rat.
J. Comp. Physiol. Psychol., 73, 93-99.
- LORENS, S.A., GULDBERG, H.C., HOLE, K., KÖHLER, C. and SREBRO, B. (1976) - Activity, avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intra-brain stem 5,7 dihydroxytryptamine and electrolytic midbrain raphe lesions in the rat.
Brain Res., 108, 97-113.
- LUND, A. (1949) - Fluorimetric determination of adrenaline in blood. I - Isolation of the fluorescent oxydation product of adrenaline.
Acta Pharmacol., 5, 75-94.
- LUND, A. (1950) - Simultaneous fluorimetric determinations of adrenaline and noradrenaline in blood.
Acta Pharm. Tox., 6, 137-146.
- MABRY, P.D. and CAMPBELL, B.A. (1973) - Serotonergic inhibition of catecholamine-induced behavioural arousal.
Brain Res., 49, 381-391.
- MAICKEL, R.P., COX, R.H., Jr, SAILLANT, J. and MILLER, F.P. (1968) - A method for the determination of serotonin and norepinephrine in discrete areas of rat brain.
Int. J. Neuropharmacol., 7, 275-281.
- MASON, J.W. (1968) - A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system.
Psychosom. Med., 30, 631-653.
- MASON, J.W., TOLSON, W.W., BRADY, J.V., TOLLIVER, G.A. and GILMORE, L.I. (1968) - Urinary epinephrine and norepinephrine responses to 72-Hr. avoidance sessions in the Monkey.
Psychosom. Med., 30, 654-665.
- MATTOK, G.L., WILSON, D.L. and HEACOCK, R.A. (1966) - Differential estimation of adrenaline, noradrenaline, dopamine, metanephrine and normetanephrine in urine.
Clin. Chim. Acta, 14, 99-107.
- MAYNERT, E.W. and LEVI, R. (1964) - Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 143, 90-95.
- Mc GEER, E.C. and CLARK, W.H. (1964) - Rf values of some catecholamines, precursors and metabolites.
J. Chromatog., 14, 107-111.
- MERRILLS, R.J. (1963) - A semi-automatic method for determination of catecholamines.
Anal. Biochem., 6, 272-282.
- MILLER, F.P., COX, R.H. and MAICKEL, R.P. (1968) - Intrastrain differences in serotonin and norepinephrine in discrete areas of rat brain.
Science, 162, 463-464.
- MONTAGU, K.A. (1959) - Seasonal changes of the catechol compounds present in rat tissues.
Biochem. J., 71, 91-99.
- MONTGOMERY, K.C. (1955) - The relationship between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior.
J. Comp. Physiol. Psychol., 48, 132-136.
- MORGAN, W.W., RUDEEN, P.K. and PFEIL, K.A. (1975) - Effect of immobilization stress on serotonin content and turnover in regions of the rat brain.
Life Sci., 17, 143-150.
- MOSES, L.E. (1946) - Heart rate of the albino rat.
Proc. Soc. Exp. Biol., 63, 58-62.
- MOTELICA, I. (1969) - Urinary excretion of catecholamines and vanilmandelic acid in rats exposed to cold.
Acta Physiol. Scand., 76, 393-395.

- MOYER, K.E. (1958) - Effect of adrenalectomy on emotional elimination.
J. Genet. Psychol., 92, 17-21.
- O'KELLY, L.I. (1940) - The validity of defecation as a measure of emotionality in the rat.
J. Gen. Psychol., 23, 75-87.
- PAGET, M. (1930) - Nouvelle réaction colorée de l'adrénaline et de l'adrénalone.
Bull. Sci. Pharmacol., 37, 537-538.
- PAILLARD, J. (1966) - L'utilisation des indices physiologiques en psychologie.
In FRAISSE, P. et PIAGET, J. "Traité de Psychologie expérimentale", PUF Ed., Paris, Fasc.III, 1-77.
- PARE, W.P. (1964) - Relationship of various behaviors in the open-field test of emotionality.
Psychol. Rep., 14, 19-22.
- PARE, W.P. and CULLEN, J.W. (1965) - Emotional behavior and adrenal function in the rat.
Psychol. Rep., 16, 283-286.
- PARKER, M.M. (1939) - Experimental studies in the psychobiology of temperament in the adult albino-rat.
Ph. D. Dissertation, Ohio State Univ. Cité par HALL (1941).
- PARVEZ, H. and PARVEZ, S. (1972 a) - Effects of metopirone on urinary excretion of adrenaline, noradrenaline and vanilylmandelic acid in different physiological conditions. The possible role of adrenal cortex in catecholamine degradation.
Horm. Metab. Res., 4, 398-402.
- PARVEZ, H. and PARVEZ, S. (1972 b) - Activity of catechol-O-methyl transferase and monoamine oxidase enzymes in different body organs of the rat following metopirone administration.
Pharmacol. Res. Commun., 4, 369-381.
- PERMAN, E.S. (1961) - Effect of ethanol and hydration on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline and on the blood sugar of rats.
Acta Physiol. Scand., 51, 68-74.
- PERTUZON, E. et RADZISZEWSKI, E. (1969) - Sur divers perfectionnements techniques de la mesure du métabolisme chez les petits homéothermes.
J. Physiol., Paris, 61, 447-451.
- PEYRIN, L. (1964) - Dosage des catécholamines urinaires. Méthode fluorimétrique.
Rev. Fr. Etudes Clin. Biol., 10, 1096-1099.
- PEYRIN, L. et DALMAZ, Y. (1975) - La sécrétion et l'inactivation périphérique des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine).
J. Physiol., Paris, 70, 353-433.
- PHILLIPS, A.G. and LIEBLICH, I. (1972) - Developmental and hormonal aspects of hyperemotionality produced by septal lesions in male rats.
Physiol. Behav., 9, 237-242.
- PISANO, J.J., CROUT, J.R. and ABRAHAM, D. (1962) - Determination of 3-methoxy 4-hydroxymandelic acid in urine.
Clin. Chim. Acta, 7, 285-291.
- PITKANEN, E. (1956) - Studies on the determination and excretion of adrenaline and noradrenaline in the urine.
Acta Physiol. Scand., 38, suppl.129, 56 p.
- POIREL, C. (1970) - Recherches expérimentales sur les variations nyctémérales de la réactivité émotionnelle chez la souris.
Psychol. Fr., 15, 3-14.
- POWELL, W.S. and HEACOCK, R.A. (1972) - The structure of adrenolutin.
Bull. Chim. Ther., 2, 133-134.

- QUEK, E.S.C., BUTTERY, J.E. and DE WITT, G.F. (1975) - Catecholamines in urine, an evaluation of alumina-trihydroxyindole methods and a description of an improved method. *Clin. Chim. Acta*, 58, 137-144.
- RAY, O.S. and BARRETT, R.J. (1975) - Behavioral, pharmacological and biochemical analysis of genetic differences in rats. *Behav. Biol.*, 15, 391-417.
- RICHELLE, M. (1968) - L'intégration du comportement comme variable dans la recherche psychopharmacologique. *J. Physiol., Paris*, 60, suppl.1, 149-203.
- RICHMAN, C.L., GULKIN, R. and KNOBLOCK, K. (1972) - Effects of bulbectomy, strain and gentling on emotionality and exploratory behavior in rats. *Physiol. Behav.*, 8, 447-452.
- RIEGE, W.H. and MORIMOTO, H. (1970) - Effects of chronic stress and differential environments upon brain weights and biogenic amine levels in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 71, 396-404.
- ROBINSON, R.L. and WATTS, D.T. (1964) - Automated fluorometric analysis of catecholamines. The 1964 Technicon International Symposium, New-York.
- ROFFI, J. (1968) - Influence des cortico-surrénales sur la synthèse d'adrénaline chez le fœtus et le nouveau-né de rat et de lapin. *J. Physiol., Paris*, 60, 455-494.
- ROGERS, P.V. and RICHTER, C.P. (1948) - Anatomical comparison between the adrenal glands of wild Norway, wild Alexandrine and domestic Norway rats. *Endocrinology*, 42, 46-55.
- ROSECRANS, J.A. (1969) - Brain amine changes in stressed and normal rats pretreated with various drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 180, 460-470.
- ROSECRANS, J.A. (1970) - Brain serotonin and pituitary-adrenal function in rats of different emotionalities. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 187, 349-366.
- ROSECRANS, J.A. and SCHECHTER, M.D. (1972) - Brain 5-hydroxytryptamine correlates of behavior in rats: strain and sex variability. *Physiol. Behav.*, 8, 503-510.
- ROY, J.C. (1971) - L'inhibition bulbaire de l'activité électrodermale: contribution à la physiologie des systèmes réticulaires du bulbe. Thèse Doctorat ès Sciences, Lille, 1 vol., 127 p.
- ROYCE, J.R., POLEY, W. and YEUDALL, L.T. (1973) - Behavior-genetic analysis of mouse emotionality. I - Factor analysis. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 83, 36-47.
- RUSSEL, P.A. (1973) - Open-field defecation in rats: relationships with body weight and basal defecation level. *Br. J. Psychol.*, 64, 109-114.
- SAMANIN, R. and GARATTINI, S. (1975) - The serotonergic system in the brain and its possible functional connections with other aminergic systems. *Life Sci.*, 17, 1201-1210.
- SANDLER, M. (1970) - Biosynthesis and metabolism of the catecholamines. *Schweiz. med. Wschr.*, 100, 526-531.
- SAVAGE, R.D. and EYSENCK, H.J. (1964) - The definition and measurement of emotionality. In EYSENCK, H.J. Ed. "Experiments in motivation", Pergamon Press, Oxford.
- SCAPAGNINI, U., ANNUNZIATO, L. and PREZIOSI, P. (1973) - Role of brain norepinephrine in stress regulation. In NÉMETH, S. Ed. "Hormones metabolism and stress: recent progress and perspectives", 25-36.

- SCHAEPRYVER, A.F. De and LEROY, J.G. (1961) - Urine volume and catecholamines excretion in man.
Acta Cardiol., 16, 631-638.
- SCHILDKRAUT, J.J. and KETY, S.S. (1967) - Biogenic amines and emotion.
Science, 156, 21-30.
- SCHLUMPF, M., LICHTENSTEIGER, W., LANGEMANN, H., WASER, P.G. and HEFTI, F. (1974) - A fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamin in milligram amounts of brain tissue.
Biochem. Pharmacol., 23, 2337-2446.
- SELYE, H. (1950) - *Stress : "The physiology and pathology of exposure to stress"*.
Acta Inc., Medical Publishers, Montreal, Canada.
- SHARMAN, D.F. (1973) - The catabolism of catecholamines.
Br. Med. Bull., 29, 110-115.
- SHAW, F.H. (1938) - The estimation of adrenaline.
Biochem. J., 32, 19-25.
- SHORE, P.A. and OLIN, J.S. (1958) - Identification and chemical assay of norepinephrine in brain and other tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 122, 295-300.
- SILVERMAN, A.J., COHEN, S.I., SHMAVONIAN, B.M. and KIRSHNER, N. (1961) - Catecholamines in psychophysiological studies.
Rec. Adv. Biol. Psychiat., 3, 104.
- SIMMONDS, M.A. (1969) - Effect of environmental temperature on the turnover of noradrenaline in hypothalamus and other areas of rat brain.
J. Physiol., London, 203, 199-210.
- SJÖSTRAND, N.O. and SWEDIN, G. (1968) - Effect of reserpine on the noradrenaline content of the vas deferens and the seminal vesicle compared with the submaxillary gland and the heart of the rat.
Acta Physiol. Scand., 72, 370-377.
- SNIDER, S.R., BROWN, R.M. and CARLSSON, A. (1974) - Changes in biogenic amine synthesis and turnover induced by hypoxia and / or foot shock stress. I - The adrenal medulla.
Neural. Transm., 35, 283-291.
- SNOWDON, C.T., BELL, D.D. and HENDERSON, N.D. (1964) - Relationship between heart rate and open-field behavior.
J. Comp. Physiol. Psychol., 58, 3, 423-426.
- SNYDER, S.H., AXELROD, J. and ZWEIG, M. (1965) - A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin.
Biochem. Pharm., 14, 831-835.
- SOUBRIE, P. (1971) - Open-field chez le rat : interrelations entre locomotion, exploration et émotivité.
J. Pharmacol., 2, 457-472.
- SREBRO, B. and LORENS, S.A. (1975) - Behavioral effects of selective midbrain raphe lesions in the rat.
Brain Res., 89, 303-325.
- STONE, E.A. (1971) - Hypothalamic norepinephrine after acute stress.
Brain Res., 35, 260-263.
- STONE, E.A. (1973) - Adrenergic activity in rat hypothalamus following extreme muscular exertion.
Am. J. Physiol., 224, 165-169.
- STUPFEL, M. (1967) - Relation entre la fréquence cardiaque et le poids corporel : étude chez le rat mâle "pathogen frze" de 1 à 17 mois.
C. R. Soc. Biol., 161, 1506-1508.

- STARLINGER, H., HAWEL, W. und RUTENFRANZ, J. (1969) - Untersuchungen zur Frage der Catecholaminoxidation im Harn als Kriterium für emotionalen Stress unter verschiedenen Umgebungsbedingungen.
Int. Z. angew. Physiol., 27, 1-14.
- STERN, J.M., ERSKINE, M.S. and LEVINE, S. (1973) - Dissociation of open-field behavior and pituitary-adrenal function.
Horm. Behav., 4, 149-162.
- STONE, C.P. (1932) - Wildness and savageness in rats of different strains.
In LASHLEY, K.S. Ed "Studies in the dynamics of behavior", Univ. Chicago Press, Chicago, 3-55.
- SUDAK, H.S. and MAAS, J.W. (1964 a) - Central nervous system serotonin and norepinephrine localization in emotional and non-emotional strains in mice.
Nature, 203, 1254-1256.
- SUDAK, H.S. and MAAS, J.W. (1964 b) - Behavioral-neurochemical correlation in reactive and non-reactive strains of rats.
Science, 146, 418-420.
- THIERRY, A.M. (1973) - Effects of stress on the metabolism of serotonin and norepinephrine in the CNS of the rat.
In NÉMETH, S. Ed. "Hormones metabolism and stress : recent progress and perspectives", 37-53.
- THIERRY, A.M., JAVOY, F., GŁOWINSKI, J. and KETY, S.S. (1968 a) - Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I - Modifications of norepinephrine turnover.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 163, 163-171.
- THIERRY, A.M., FEKETE, M. and GŁOWINSKI, J. (1968 b) - Effects of stress on the metabolism of noradrenaline, dopamine and serotonin (5 HT) in the central nervous system of the rat. II - Modifications of serotonin metabolism.
Europ. J. Pharmacol., 4, 384-389.
- THORNE, B.M., AARON, M. and LATHAM, E.E. (1973) Effects of olfactory bulb ablation upon emotionality and muricidal behavior in four rat strains.
J. Comp. Physiol. Psychol., 84, 339-344.
- THORNE, B.M., AARON, M. and LATHAM, E.E. (1974) - Olfactory system damage in rats and emotional, muricidal and rat pup killing behavior.
Physiol. Psychol., 2, 157-163.
- VAHIDI, A. and SANKAR, S. (1969) - The application of paper and partition thin layer chromatography to the separation of catecholamines and their metabolites.
J. Chromatog., 43, 135-140.
- VALLE, P.F. (1970) - Effects of strain, sex and illumination on open-field behavior of rats.
Amer. J. Psychol., 83, 103-111.
- VALORI, C., RENZINI, V., BRUNORI, C.A. and COREA, L. (1967 a) - Determinazione delle catecolamine urinarie non coniugate con il metodo del tri-idrossi-indolo.
Rass. Fisiop. Cl. Ter., 39, 405-422.
- VALORI, C., BRUNORI, C.A., RENZINI, V., ALICANDRI, C. and TIMIO, M. (1967 b) - Osservazioni sull'influenza delle variazioni del flusso e del pH urinari, sull'eliminazione di catecolamine.
Rass. Fisiop. Cl. Ter., 39, 393-404.
- VERGNES, M. et CHAURAND, J.P. (1973) - Effets comportementaux de lésions de la partie postérieure de la substance grise périaqueducule.
C. R. Soc. Biol., 167, 351-356.
- VERGNES, M., MACK, G. et KEMPF, E. (1973) - Lésion du raphé et réaction d'agression interspécifique rat-souris. Effets comportementaux et biochimiques.
Brain Res., 57, 67-74.

- VERGNES, M. et PENOT, C. (1976) - Agression intraspécifique induite par chocs électriques et réactivité après lésion du raphé chez le rat. Effets de la Physostigmine. *Brain Res.*, 104, 107-119.
- VOLICER, L. (1969) - Correlation between behavioral and biochemical effects of p-chlorophenylalamine in mice and rats. *Int. J. Neuropharmac.*, 8, 361-364.
- WALDEN, A.M. (1968) - Studies of exploratory behavior in the albino rat. *Psychol. Rep.*, 22, 483-489.
- WALSH, R.N. and CUMMINS, R.A. (1976) - The open-field test : a critical review. *Psychological Bull.*, 83, 482-504.
- WALSH, R.R. (1969) - Heart rate and its neural regulation with rising body temperature in anesthetized rats. *Am. J. Physiol.*, 217, 1139-1143.
- WANG, M.T., INAI, K., YOSHIOKA, M. and TAMURA, Z. (1975) - Gas-liquid chromatographic and mass fragmentographic determination of catecholamines in human plasma. *Clin. Chim. Acta*, 63, 13-19.
- WATSON, R.H.J. (1960) - Constitutional differences between two strains of rats with different behavioural characteristics. *Advan. Psychosom. Med.*, 1, 160-165.
- WEIL-MALHERBE, H. (1968) - The estimation of total (free and conjugated) catecholamines and some catecholamine metabolite in human urine. In GLICK, D. Ed. "Methods of biochemical analysis", vol.16, Interscience Publishers, New-York, 293-326.
- WEIL-MALHERBE, H. and BONE, A.D. (1952) - The chemical estimation of adrenaline-like substances in blood. *Biochem. J.*, 51, 311-318.
- WELCH, A.S. and WELCH, B.L. (1968 a) - Effect of stress and para-chlorophenylalamine upon brain serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and catecholamines in grouped and isolated mice. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 699-708.
- WELCH, A.S. and WELCH, B.L. (1969) - Solvent extraction method for simultaneous determination of norepinephrine, dopamine, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in a single mouse brain. *Anal. Biochem.*, 30, 161-179.
- WELCH, B.L. and WELCH, A.S. (1968 b) - Differential activation by restraint stress of a mechanism to conserve brain catecholamines and serotonin in mice differing in excitability. *Nature*, 218, 575-577.
- WEST, G.B. (1950) - Biological and chemical assay of adrenalin. In EMMENS Ed. "Hormone assay", Academic Press, New-York, 1 vol., 91-107.
- WHIMBEY, A.E. and DENENBERG, V.H. (1967) - Two independent behavioral dimensions in open-field performance. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 63, 500-504.
- WILCOCK, J. and BROADHURST, P.L. (1967) - Strain differences in emotionality : open-field and conditioned avoidance behavior in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 63, 335-338.
- WILDER, J. (1950) - The low of initial values. *Psychosom. Med.*, 12, 392.
- WILL, B. et CHECCHINATO, D. (1972) - Fréquence cardiaque, émotivité et conditionnement opérant chez le rat. *C. R. Acad. Sci.*, 275, 93-96.

- WILLINGHAM, W.W. (1956) - *The organization of emotional behavior in mice.*
J. Comp. Physiol. Psychol., 49, 345-348.
- WOLF, G. (1971) - *Elementary histology for neuropsychologists.*
In MYERS, R.D. Ed. "*Methods in Psychobiology*", Academic Press, London, vol.1, 281-299.
- WOLF, S. (1975) - *Regulatory mechanisms and tissue pathology.*
In LEVI, L. Ed. "*Emotions : their parameters and measurement*", Raven Press, New-York, 619-625.
- WRÓBLEWSKI, T.E. and MARKIEWICZ, L. (1973) - *Excretion of catecholamines in urine under conditions of emotional stress (shocking movies).*
Int. Z. angew. Physiol., 31, 327-331.
- WURTMAN, R.J. and AXELROD, J. (1966) - *Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids.*
J. Biol. Chem., 241, 2301-2305.
- YEAKEL, E.H. and RHOADES, R.P. (1941) - *A comparison of the body and endocrine gland (adrenal, thyroid and pituitary) weights of emotional and non emotional rats.*
Endocrinol., 28, 337-340.
- YERKES, R.M. (1913) - *The heredity of savageness and wildness in rats.*
J. Anim. Behav., 3, 286-296.
- YOSHIOKA, J.G. (1932) - *Learning versus skill in rats.*
J. Genet. Psychol., XLI, 406-416.
- YUTSEY, D.A., MEYER, P.M. and MEYER, D.R. (1964) - *Emotionality changes following septal and neocortical ablations in rats.*
J. Comp. Physiol. Psychol., 58, 463-465.

ANNEXES

ANNEXE I

	Excrétion	WA		SD		P
		m	σ	m	σ	
R ₀	A	0.062	0.023	0.100	0.044	= .01
	NA	0.364	0.139	0.413	0.151	N.S.
	A	0.130	0.018	0.187	0.024	< .05
	NA	0.594	0.057	0.670	0.030	N.S.
RC ₁	A	0.082	0.026	0.150	0.049	< .01
	NA	0.346	0.067	0.572	0.092	< .01
RC ₂	A	0.101	0.023	0.177	0.037	< .05
	NA	0.305	0.070	0.454	0.068	N.S.
RC ₃	A	0.098	0.018	0.163	0.018	< .02
	NA	0.266	0.032	0.358	0.048	< .05
RS ₁	A	0.111	0.044	0.211	0.062	< .01
	NA	0.419	0.114	0.977	0.346	< .01

Valeurs d'excrétion des catécholamines urinaires, mesurée par méthode fluorimétrique.

A : excrétion de l'adrénaline, exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$
 NA : excrétion de la noradrénaline, exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$.



Série	Souches	Adrénaline			Noradrénaline		
		Mean ± SD	t	P	Mean ± SD	t	P
RC ₄	WA	0.135 ± 0.047	t = 3.78 P < .01	t = 2.77 P < .05	0.624 ± 0.248	t = 1.17 N.S.	t = 1.74 P < .10
	WI	0.218 ± 0.050			0.726 ± 0.177		
	SD	0.183 ± 0.060	t = 1.38 N.S.	0.804 ± 0.258			
RS ₂	WA	0.095 ± 0.031	t = 2.53 P < .05	t = 5.23 P < .001	0.597 ± 0.171	t = 0.47 N.S.	t = 2.18 P < .05
	WI	0.150 ± 0.052			0.638 ± 0.167		
	SD	0.173 ± 0.029	t = 1.07 N.S.	0.822 ± 0.237			

Excrétion des catécholamines urinaires chez 3 souches de rats albinos.
Les excrétions d'A et de NA sont exprimées en µg/rat/24 h.

ANNEXE III

	Excrétion	MR		MNR		t	P
		m	σ	m	σ		
M ₁ (Mai 73) ♂	A	0.062	0.036	0.123	0.043	2.45	<.05
	NA	0.319	0.093	0.464	0.090	2.50	<.05
	V _u	4.28	0.97	6.90	0.53	5.27	<.01
M ₁ ♀	A	0.044	0.040	0.137	0.120	1.46	N.S.
	NA	0.237	0.055	0.428	0.068	4.36	<.005
	V _u	3.84	0.61	8.44	1.86	5.25	<.01
M ₂ (Nov 73) ♂	A	0.090	0.026	0.217	0.072	4.10	<.01
	NA	0.378	0.069	0.655	0.104	5.45	<.001
	V _u	5.42	1.79	7.02	0.92	1.95	<.10

Excrétion des catécholamines urinaires et diurèse correspondante chez les rats Maudsley Reactive et Maudsley Non Reactive.

A : excrétion de l'adrénaline, exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$

NA : excrétion de la noradrénaline, exprimée en $\mu\text{g}/\text{rat}/24 \text{ h}$

V_u : volume urinaire, exprimé en $\text{ml}/\text{rat}/24 \text{ h}$



ANNEXE IV

Série	WA		WI		SD		t	P
	m	s	m	s	m	s		
1 2 x 6 rats	302	17.15			345	18.12	3.85	<.01
2 2 x 5 rats	293	12.26			314	17.14	2.96	<.02
3 2x12 rats	316	15.35			347	19	4.13	<.001
4 2x10 rats	370	24.24	396	11.45			3.01	<.01

Valeurs moyennes de la fréquence cardiaque de repos déterminées au cours de quatre séries expérimentales sur des rats des souches WA, WI et SD.

