

INSTITUT PASTEUR — PARIS XV^e
LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE — SERVICE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

**ACTIONS DE DIVERS ANALGÉSQUES SUR
LE COMPORTEMENT DE SOURIS EXPOSÉES
A UN STIMULUS THERMOALGÉSIQUE**

**II. Apprentissage nociceptif d'urgence. Actions différentielles
de substances analgésiques et psychoactives sur les réactions
de lèchement et de bond.**

With Summary

PAR

J. JACOB ET M. BLOZOVSKI (¹)

(Travail reçu le 17-2-1961).

Dans la première partie de ce travail (JACOB et BLOZOVSKI, 8), nous avons décrit une variante de la méthode de la plaque chauffante de WOOLFE et MAC DONALD adaptée à la détection et à la caractérisation rapide de composés à activité analgésique : les souris y étaient soumises à seulement deux expositions très espacées et, dans ces conditions, le lèchement des pattes était pratiquement la seule réaction nociceptive que se prêtait à des mesures précises. Par contre, lorsque l'animal est réexposé à de brefs intervalles à des stimulations thermoalgésiques intenses, des modifications surviennent dans son comportement nociceptif : il réagit non plus par des lèchements des pattes, mais par des bonds (JACOB et BLOZOVSKI, 7). L'un de ces bonds porte l'animal sur le bord de l'enceinte, et représente, avec le dispositif instrumental utilisé, une performance nécessitant une haute coordination motrice.

En recourant à de telles expositions, il est donc possible de rechercher les effets des analgésiques non plus sur une seule, mais sur trois réactions nociceptives : le lèchement, le bond et le saut ajusté. En outre, il était utile d'étendre cette étude à des agents psychoactifs autres que les analgésiques parce que la modification de comportement observée correspond

(¹) Adresse actuelle : Physiologie Générale — Sorbonne — PARIS V^o.

à un phénomène d'apprentissage d'urgence qui, à priori, pouvait être altéré par de nombreuses substances (par exemple celles qui sont capables d'interférer avec l'apprentissage initial dans le test du labyrinthe (BLOZOVSKI, 1).

MÉTHODE

L'appareillage utilisé a été décrit dans la première partie de ce travail. Les souris étaient placées individuellement sur une plaque chauffante (température 65° C) porteuse d'un cylindre de verre sans fond (d. 13 cm, h. 17 cm), trois fois de suite, à 5 minutes d'intervalle; une quatrième épreuve était réalisée 24 heures plus tard. On mesurait les temps d'apparition a) du lèchement, b) du premier bond, c) du saut ajusté, c'est à dire du saut par lequel la souris atteint et se pose sur le bord supérieur du cylindre.

Chaque exposition durait jusqu'à l'apparition du saut ajusté, ou bien, en son absence, 45 secondes.

Les essais ont été réalisés avec des souris d'un élevage de l'Institut Pasteur (souche B. C. G.). 10 souris ont été étudiées pour chaque dose des produits étudiés; ces derniers ont été administrés par voie sous cutanée, les injections étant réalisées, sauf mention contraire, systématiquement 30 minutes avant la première exposition. Les doses sont exprimées en mg/kg s.c. et correspondent aux sels suivants :

Chlorhydrates de morphine, de *l*-méthadone, de piperidinométhyl-2-benzoyl-benzodioxan (3570 CT), de chlorpromazine, de *d*-tubocurarine; sulfates d'éserine et d'amphétamine, tartrate de dextromoramide, salicylate de soude. La caféine était dissoute dans du benzoate de soude, la réserpine et le diéthylamide de l'acide lysergique dans des solvants fournis par les fabricants (¹).

RÉSULTATS

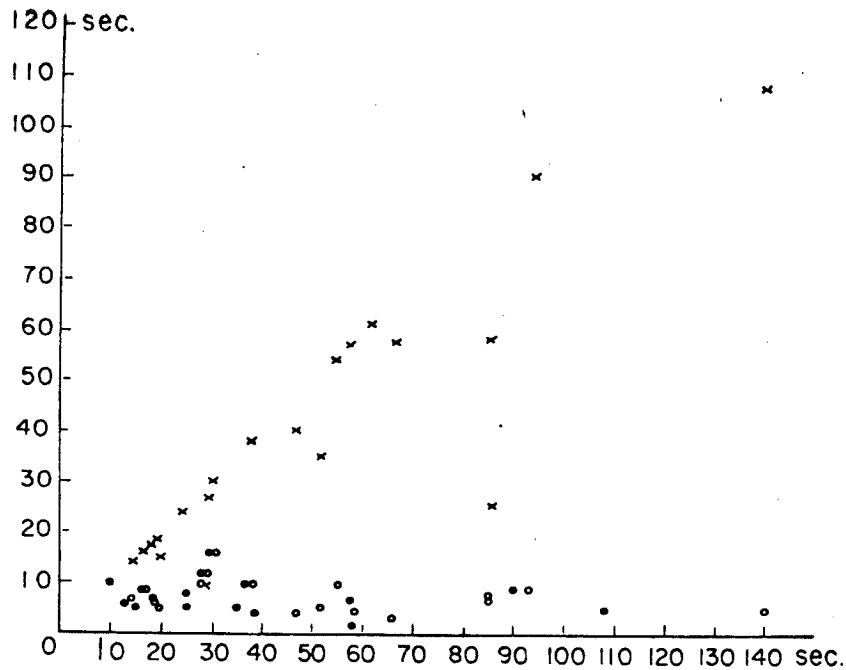
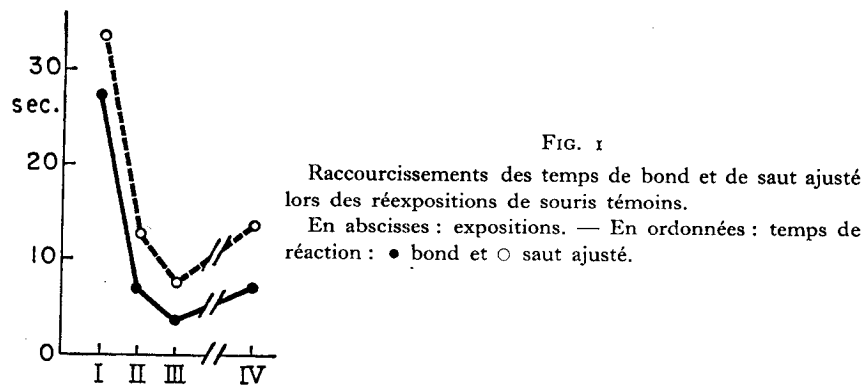
Comportement des témoins (FIG. 1).

10 groupes de 10 souris témoins ont reçu, 30 minutes avant l'épreuve, 0,5 ml/20 g. s.c. d'eau distillée. Lors de la première exposition, la première réaction noci (ou thermo) ceptive nette a été dans 75 % des cas un lèchement; le bond et le saut ajusté étaient inconstants; par contre, à la troisième exposition, le bond était devenu le phénomène le plus précoce et le plus constant, son temps d'apparition était fortement raccourci et tous les animaux réussissaient à sauter sur le bord du cylindre de verre; le lèchement était alors devenu exceptionnel.

Cette modification du comportement est durable car, à la quatrième exposition, réalisée 24 heures plus tard, les souris bondissent encore

(¹) Nous remercions vivement le Dr. A. FUNKE chef de laboratoire à l'Institut Pasteur pour le 3570 CT, le Professeur R. PAUL des Usines Rhône Poulenc pour la *l*-méthadone, l'amphétamine, la chlorpromazine et la *d*-tubocurarine, le Dr. P. J. JANSSEN des Laboratoires Eupharma (Beerse) pour le dextromoramide, le Dr. LANTIEZ des Laboratoires Sandoz à Paris pour le LSD 25, et le Dr. SAGAUULT des Laboratoires Ciba à Paris pour la réserpine.

de façon constante en des temps brefs, et ne se lèchent les pattes que dans une très faible proportion des cas.



20 souris neuves supplémentaires ont été exposées sur la plaque chauffante, sans limitation de temps, jusqu'à ce qu'elles aient présenté les trois réactions. La figure 2 montre qu'il n'y a aucune corrélation entre les temps de lèchement et ceux de bond :

il s'agit donc, au départ de deux réactions nettement différentes. Par contre, une corrélation générale apparaît entre les temps de bond et ceux de saut ajusté, indiquant leur nature fondamentalement semblable, chez des animaux normaux tout au moins.

Les temps moyens des diverses réactions et leurs caractéristiques statistiques sont rassemblés dans le Tableau I. Il apparaît que l'influence d'une drogue pourra être décelée aisément par des allongements significatifs des diverses variables (à l'exception de ceux du bond et du saut ajusté réalisés lors de la première exposition) mais beaucoup moins par des raccourcissements. Par souci de concision et parce qu'elles sont les plus représentatives nous considérerons seulement, tout d'abord, les altérations des temps du lèchement (à la première exposition) et des temps du bond et du saut ajusté (à la 3^e exposition) qui permettent de comparer les effets des agents sur ces trois réactions et ensuite les modifications survenant dans les paramètres de la 4^e exposition qui renseignent sur les conséquences de ces effets.

Les comparaisons entre les effets sur le lèchement (1^{ère} exposition) et le bond simple (3^{ème} exposition) et entre ce dernier et le bond simple de la 4^{ème} exposition sont statistiquement les plus satisfaisantes car la dispersion de ces valeurs est assez voisine (TABLEAU I).

TABLEAU I

Évolution des temps de réactions (lèchement, saut, et saut ajusté) des souris témoins

Réaction	Temps de la réaction	Déviati on standard	Limites supérieures (pour P = 0,0027)
<i>Lèchement</i>			
Exposition n° 1	7,5 (5,5-9,4)	1,42	13,4
<i>Bond</i>			
Exposition n° 1	27,4 (19,1-36,8)	6,67	54,8
2	7 (5-10,4)	2,15	15,8
3	3,6 (1,9-6,2)	1,2	8,5
4	7,2 (4,3-8,9)	1,33	12,6
<i>Saut ajusté</i>			
Exposition n° 1	33,5 (24,7-42)	7,26	61,5
2	12,4 (7,9-20,2)	3,74	27,7
3	7,5 (4,1-15,9)	3,42	21,5
4	13,8 (9,9-21,5)	5,24	35,3

Légende :

- 1) Temps de réaction en secondes; moyennes obtenues avec 10 groupes de souris — entre parenthèses, les valeurs extrêmes des moyennes obtenues avec chaque groupe de 10 souris.
 - 2) Déviation standard — calculée avec ces moyennes.
 - 3) Limite supérieure pour P = 0,0027: moyenne + (DS × f), f étant un facteur fourni par les tables de WAUGH (13) après calcul de l'indice d'asymétrie de la distribution.
- Expositions: 1, 2, 3; à 5 minutes d'intervalle; 4: 24 heures plus tard.

Effets sur le lèchement, le bond et le saut ajusté.

Le diéthylamide de l'acide lysergique n'a eu aucune action nette aux doses de 0,5, 1 et 2,5 mg/kg. Pour la dose directement subcurarisante de 0,75 mg/kg, le chlorhydrate de *d*-tubocurarine a seulement accru très modérément le temps de lèchement.

Tous les autres composés étudiés ont été capables de retarder nettement le lèchement, le bond et (ou) le saut ajusté, et on peut déterminer, par interpolation et de façon approximative, pour chacun d'eux, les doses qui provoquent des allongements significatifs de l'une ou plusieurs de ces réactions (TABLEAU II).

Ils diffèrent entre eux par diverses modalités qui sont le mieux représentées, non pas par les points singuliers que sont ces doses liminaires à effet significatif, mais par la comparaison des courbes actions/doses.

On peut ainsi distinguer :

1) des substances capables de porter les trois temps de réaction (lèchement, bond et saut ajusté) à des valeurs maximales ou submaximales : ce sont les analgésiques classiques : morphine, dextromoramide, *l*-méthadone;

2) des corps à effets moins importants :

a) sur le bond et le saut ajusté : il s'agit du 3570 CT;

b) sur le lèchement; ce sont : l'éserine, l'amphétamine, le salicylate de soude, la réserpine, et, cas extrême, la caféine;

c) sur le bond simple; ce sont l'alcool éthylique et la chlorpromazine.

Les analgésiques classiques (morphine, *l*-méthadone, dextromoramide, FIG. 3) inhibent les 3 réactions de façon totale ou subtotale pour des doses encore très éloignées de la dose toxique. Aux doses inférieures, mais supraliminaires, ils dépriment plus les réactions de bond et de saut ajusté que celles de lèchement; cette plus grande sensibilité s'observe encore, dans le cas de la morphine, pour les doses liminaires qui sont plus faibles pour les sauts que pour le lèchement. Compte tenu du retard moyen que le saut ajusté présente normalement sur le bond, ces corps n'altèrent pas davantage le premier que le second, c'est-à-dire pas plus une performance hautement coordonnée, qu'un acte sensorimoteur relativement simple.

Le 3570 CT s'est, avec la souche de souris utilisée, distingué des corps précédents en altérant plus le lèchement que les bonds (FIG. 3).

Les effets de l'éserine, de l'amphétamine et du salicylate de soude (FIG. 4) sont apparentés à ceux des analgésiques, l'allure générale des

TABLEAU II

Actions de divers agents sur les temps de lèchement, de bond et de saut ajusté souris réexposées à des stimulants thermoalgésiques

Agent	Doses (1) liminaires retardant				Agent	Doses liminaires retardant			
	L ₁	B ₃	S ₃	B ₄		L ₁	B ₃	S ₃	B ₄
LSD d-tubocurarine	> 2,5 0,75	> 2,5 > 0,75	> 2,5 > 0,75	> 2,5 > 0,75	ésérine amphétamine salicylate de soude	0,25 20 380	0,08 6 340	0,11 9 370	0,15 3,5 360
dextromoramide 1 méthadone morphine	0,4 1 3,4	0,34 0,65 1,2	0,46 0,85 1,7	1 2 —	réserpine (24 h) caféine	2,2 ≥ 200	0,75 23	1,00 30	0,75 17
3570 CT	20	27	42	40	éthanol chlorpromazine	2800 2,8	1800 1,6	1600 3,5	2700 2,5

(1) Doses, très approximatives et obtenues par interpolation, qui allongent de façon significative le temps de lèchement de la première exposition (L₁), le temps de bond et de saut ajusté à la troisième exposition (B₃ et S₃), le temps de bond à la quatrième exposition (B₄).

courbes et leur étagement étant très semblables; néanmoins, avec les plus fortes doses utilisées — qui sont capables de provoquer des troubles toxiques ou moteurs — le lèchement n'a pas été retardé au-delà de 25 secondes. Chacune de ces substances présente au moins une particularité: l'éserine altère l'allure du lèchement; l'amphétamine est caractérisée

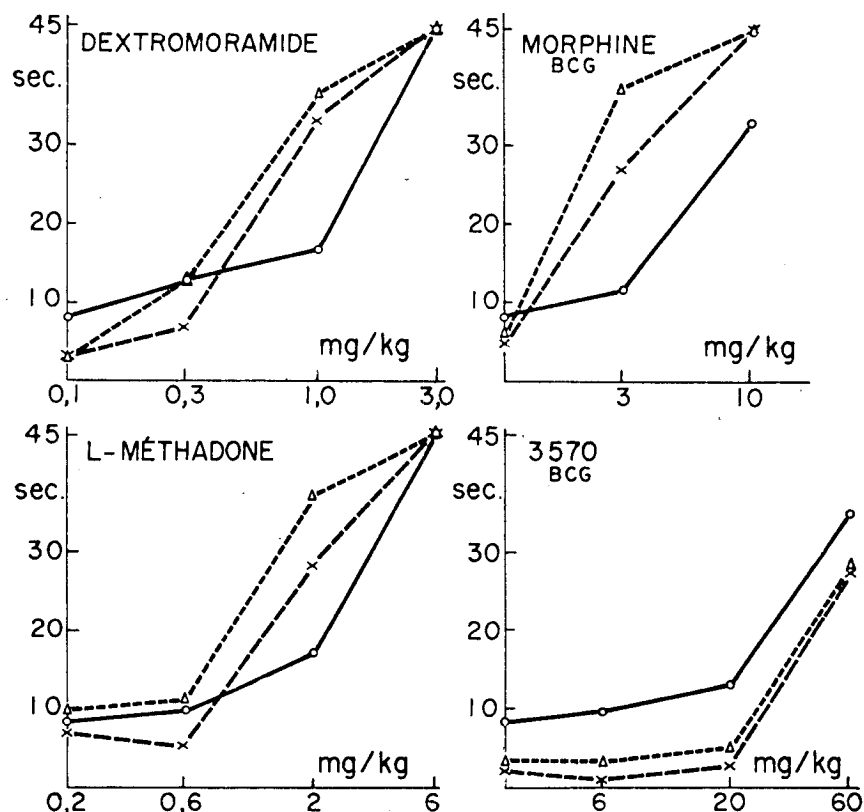


FIG. 3

Effets de la morphine, du dextromoramide, de la *l*-méthadone et du 3570 CT sur les trois temps de réaction.

En ordonnées: temps de réaction en secondes.

En abscisses: doses (en mg/kg), échelle logarithmique.

○—○ Lèchement (première exposition). ×—× (3^e exposition).

△—△ Saut ajusté (3^e exposition).

par une très lente progression des effets avec l'accroissement de la dose administrée, le salicylate de soude, par contre, par des droites à pente très abrupte.

La *réserpine* (FIG. 4) administrée 24 heures avant l'épreuve, inhibe précocement les sauts; elle a moins d'action encore que les corps

précédents sur le lèchement dont le temps d'apparition a été, au maximum, de 20 secondes et n'a pas progressé lorsque la dose injectée a été augmentée de 3 à 10 mg/kg; comme dans le cas de l'éserine, le lèchement était altéré, mais sa persistance contrastait avec la sédation de l'animal.

Administrée 30 minutes et 2 heures avant l'essai, la réserpine n'a pas d'action dépressive : au contraire, pour plusieurs doses, tantôt l'une, tantôt plusieurs des réactions, et particulièrement les actes complexes (lèchement, saut ajusté) sont apparus dans des temps très brefs, inférieurs à la moyenne; la différence n'était toutefois pas significative avec le nombre d'animaux mis en œuvre.

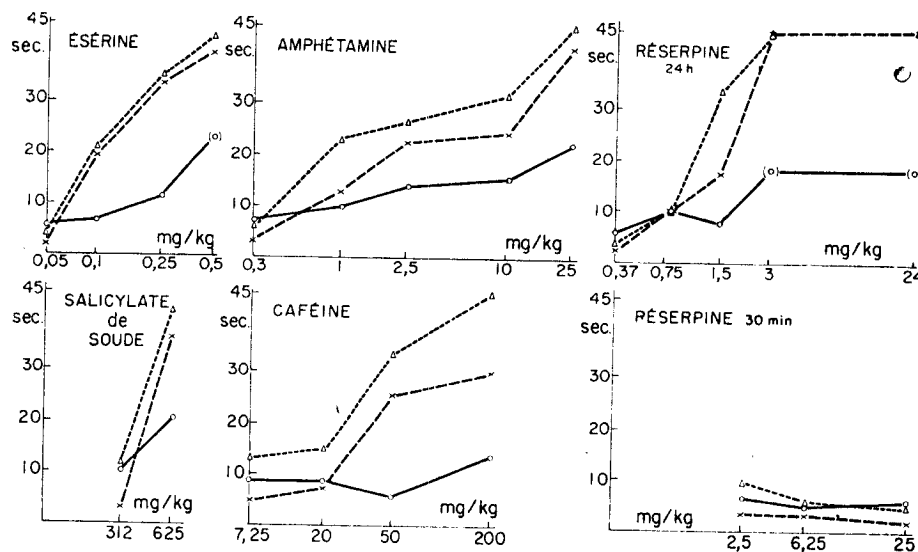


FIG. 4

Effets de l'éserine, du salicylate de soude, de l'amphétamine, de la caféine et de la réserpine sur les trois temps de réaction.

Même légende que la Fig. 3.

La *caféine* (FIG. 4) n'a pas altéré le temps de lèchement de façon significative pour une dose subtoxique (200 mg/kg) qui abolissait le saut ajusté et déprimait le bond simple.

Avec l'*alcool éthylique* et la *chlorpromazine* (FIG. 5) a été observée une dissociation entre les retards importants du saut ajusté et les allongements, modérés ou nuls, des temps de bond simple : ce phénomène est bien apparent pour 2,5 g d'alcool et 10 mg de chlorpromazine; en outre, pour la même dose de chlorpromazine et pour 5 g d'alcool, les temps du lèchement sont nettement plus longs que ceux du bond. Ces deux substances altèrent donc surtout les réactions à coordination

sensorimotrice développées et épargnent relativement l'acte le plus simple. Il existe entre elles des différences. Pour l'*alcool*, les trois réactions ont été finalement, pour 5 grammes par kilo, très retardées. Pour la *chlorpromazine*, un retard modéré des trois réactions était observé pour 3 mg/kg, mais, en portant la dose à 10 mg, seuls les temps de lèchement et de saut complexe furent allongés davantage, celui du bond étant au contraire raccourci; le caractère des bonds fut en outre modifié: ils consistaient en de petits sautilllements sur place. Ceci fait penser à un phénomène de diminution d'inhibition centrale avec libération de reflexes médullaires.

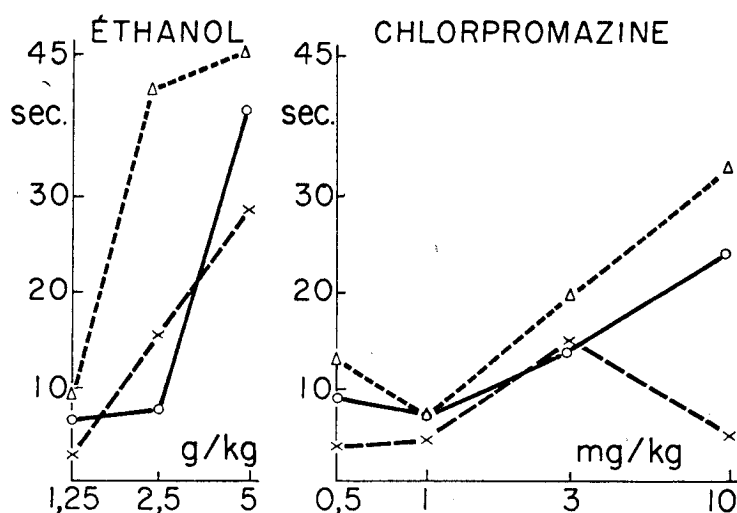


FIG. 5

Effets de l'éthanol et de la chlorpromazine sur les trois temps de réaction.
Même légende que la Fig. 3.

Effets sur la 4^e épreuve (effets tardifs).

Tous les composés actifs lors des 3 premières expositions retardent encore les temps des bonds et des sauts ajustés à la quatrième épreuve, réalisée 24 heures plus tard; leurs doses efficaces sont rassemblées dans le tableau II.

Dans le cas de la réserpine et de la chlorpromazine, cet effet tardif peut être attribué à leur longue durée d'action, mais il est plus malaisé de le faire pour les autres corps étudiés. Il convient en effet de souligner que, chez les souris témoins, les temps de bonds à la 4^{ème} exposition sont brefs (7,2 secondes) seulement parce que 3 expositions préalables ont été réalisées. Un allongement de ces temps sous l'effet d'une drogue

peut donc correspondre à l'inefficacité des expositions préalables tributaire de l'« analgésie », et (ou), à un défaut d'apprentissage.

La comparaison entre les temps de bonds aux 3^{ème} et 4^{ème} expositions permet dans l'ensemble de différencier les produits étudiés (Fig. 6).

La *réserpine* (administrée directement avant les 3 épreuves du jour précédent) et la *chlorpromazine* peuvent retarder la réaction lors de la quatrième exposition sans l'avoir fait le jour précédent.

Il n'est pas exclu que ce phénomène corresponde à l'action que ces substances exercent sur le conditionnement. Il traduit surtout pour la *réserpine* la latence d'action bien connue de cette substance. Pour la *chlorpromazine* le phénomène fut observé seulement pour la dose de 10 mg. On a vu (p.347) que, le jour précédent, la dose inférieure (3 mg) avait été capable contrairement à celle de 10 mg, d'allonger le temps de bond; l'allongement tardif observé avec 10 mg peut donc correspondre à la réapparition de l'effet d'une dose moindre.

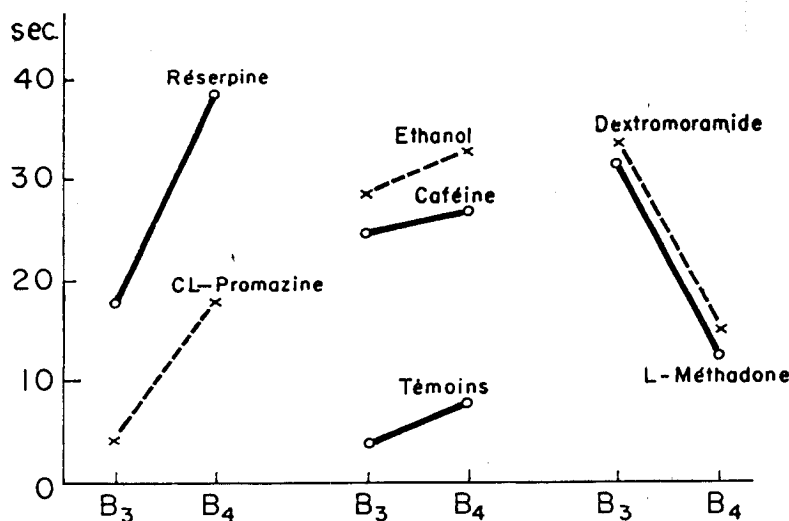


FIG. 6

Comparaison des effets de divers agents pharmacologiques sur l'évolution des temps de bonds entre la troisième exposition et celle du lendemain. — En ordonnées : temps de bonds en secondes. — En abscisses : expositions. — Doses représentées : *réserpine* : 1,5 mg/kg (24 heures avant la première épreuve); *chlorpromazine* : 10 mg/kg; *ethanol* : 5 g/kg; *caféine* : 50 mg/kg; *dextromoramide* : 1 mg/kg; *l-méthadone* : 2 mg/kg.

Tous les autres corps ont altéré le bond tardif seulement pour des doses qui avaient déjà très nettement influencé le bond du jour précédent. Il semble néanmoins qu'il existe entre eux des différences. Pour des doses convenables, de *caféine* (20, 50 et 200 mg), d'*amphétamine* (10 mg), d'*alcool éthylique* (5 grammes) et de *réserpine* (1,5 mg

administrés 24 heures avant la première épreuve), les temps de bonds à l'exposition tardive étaient semblables à ceux de la dernière exposition du jour précédent. Par contre, avec les analgésiques, le 3570 CT, l'éserine et le salicylate de soude, ils étaient beaucoup plus brefs. Il se pourrait donc que les premiers produits interfèrent plus avec l'apprentissage et la mémorisation que ne le légitimerait la seule atténuation des stimuli nociceptifs.

DISCUSSION

A l'exception de la *d*-tubocurarine et du lysergamide, tous les produits étudiés ont eu des effets sur une ou plusieurs des réactions présentées par des souris exposées, à de brefs intervalles, à des stimuli thermoalgésiques intenses et relativement prolongés. Dans ces conditions, les analgésiques ne sont donc pas les seuls corps capables d'altérer la réactivité nociceptive des animaux mais, comme on l'a vu, ils sont les seuls à retarder les trois réactions considérées, à savoir le lèchement, le bond simple, et le saut ajusté. Les analgésiques classiques (morphine, *l*-méthadone, dextromoramide) le font de façon intense, pour des doses non toxiques, et cela sans superposer à ces retards une dissociation entre les deux espèces de sauts (bond simple et bond ajusté) c'est-à-dire sans provoquer une incoordination motrice mesurable.

S'y opposent la caféine et la chlorpromazine qui, tout en inhibant deux des trois réactions, ne retardent pas, même à doses élevées, ou bien le lèchement ou bien le bond simple : la persistance d'une seule des réactions permet d'exclure l'existence de propriétés analgésiques, les altérations des autres réactions indiquant des activités, sans doute centrales, différentes.

Avec les autres agents étudiés, les trois réactions ont été retardées, mais l'une d'entre elles — et c'est le plus souvent le lèchement — ne l'était que modérément pour des doses provoquant des symptômes toxiques ou des troubles locomoteurs nets : tous les intermédiaires ont été ainsi observés : depuis l'éthanol et l'éserine, qui se rapprochent le plus des analgésiques jusqu'à la réserpine dont l'action sur le lèchement est médiocre, en passant par l'amphétamine et le salicylate de soude, ce dernier n'étant, une fois de plus, actif qu'à doses massives. Ces produits semblent donc pouvoir être considérés comme doués de propriétés analgésiques modérées ou à faible coefficient thérapeutique; c'est ce qu'avaient d'ailleurs déjà signalé LECANNELIER et Coll. (11) pour l'éserine, WOLFF et Coll. (14) pour l'éthanol, KIESSIG et ORZECOWSKI,

(10), GOETZL et Coll. (3) NICKERSON et GOODMAN (12) GROSS et Coll. (4) pour l'amphétamine.

Dans le cas du 3570 CT, enfin, le lèchement a été plus déprimé que les sauts; nous avons déjà souligné que cet agent épargne des réactions localisées de défense (7). Il semble donc que se confirme sa sélectivité d'action sur un acte particulier.

Cette sélectivité doit cependant être considérée comme relative car, les sauts sont aussi retardés par le 3570 CT et, selon des observations en cours, la dissociation varie avec la souche de souris utilisée.

D'autre part, l'étude comparative des trois réactions a permis de mettre en évidence d'autres caractéristiques :

tout d'abord la propriété qu'ont l'éthanol et la chlorpromazine de détériorer préférentiellement les actes (lèchement et saut ajusté) qui impliquent une coordination sensori-motrice développée; ensuite le fait que la plupart des autres agents, à l'exception du 3570 CT dont le cas a été commenté, retardent davantage la réaction de bond que celle de lèchement.

Diverses hypothèses peuvent être invoquées pour interpréter ce dernier phénomène.

1^o) Les sauts sont étudiés 10 minutes après les lèchements. Il se pourrait que les produits aient à ce moment une action plus intense. Plaide contre cette hypothèse, le fait que le phénomène a été observé avec des doses très différentes de produits eux-mêmes divers.

2^o) Avec la technique utilisée, le lèchement survient lors de la première exposition; par contre, le bond nécessite, pour apparaître en des temps brefs, 3 expositions successives; il implique donc la répétition des stimuli et un processus de frayage de nouvelles voies et plages nerveuses.

En conséquence on peut penser :

a) soit que la plus grande sensibilité des réactions de sauts correspond à la détection d'une somme de déficits individuellement non détectables;

b) soit que les nouvelles voies nerveuses mises en jeu — ou bien le processus même de leur frayage (apprentissage nociceptif d'urgence) — sont plus sensibles aux agents pharmacologiques que les voies qui président à l'exécution du lèchement.

Ces deux interprétations nous paraissent l'une et l'autre plausibles. La seconde l'est surtout dans le cas de substances où la dissociation entre les deux réactions est particulièrement nette: amphétamine, résérpine, caféine. Elle nous paraît aussi être valable dans le cas des analgésiques eux-mêmes. En effet chez les souris normales le bond de la

troisième exposition survient, souvent, en des temps très brefs, présentant alors un caractère anticipatif; on peut alors se demander si l'action des analgésiques sur les bonds ne relèverait pas, en partie tout du moins, de leur pouvoir d'inhiber les réactions anticipatives (HILL et Coll., 5, 6) et de diminuer la motivation (BLOZOVSKI et JACOB, 2; JACOB et MICHAUD, 9).

RÉSUMÉ

1^o) Lorsque des souris sont placées trois fois, à cinq minutes d'intervalle, sur une plaque chauffante à 65° C, leur première réaction lors de la première exposition est un lèchement des pattes, mais à la troisième exposition c'est un bond; après une ou plusieurs tentatives, les souris parviennent alors à se poser sur le bord du cylindre de contention (saut ajusté); 24 heures plus tard, la réaction la plus précoce des animaux reste le bond.

2^o) On a comparé les effets de divers agents pharmacologiques (morphine, *l*-méthadone, dextromoramide, 3570 CT, éserine, salicylate de soude, amphétamine, caféine, éthanol, chlorpromazine, lysergamide et *d*-tubocurarine) sur le lèchement, et les 2 variétés de saut.

3^o) A l'exception du lysergamide et de la *d*-tubocurarine, tous ces agents diminuent la réactivité nociceptive, mais de différentes façons. Les analgésiques puissants ont été les seules substances capables d'abolir le lèchement et les sauts à doses non toxiques. Les autres composés ont eu des actions partielles de types divers, en général préférentielles sur les sauts, parfois sur le lèchement et le saut ajusté.

4^o) Le comportement des animaux était encore altéré à la 4^e exposition, réalisée le lendemain du jour des injections (et le surlendemain dans le cas de la réserpine).

5^o) Ces faits sont discutés.

SUMMARY

The behaviour of mice, placed on a hot plate at 65° C, changes with the repetition of stimulation. On the first exposure, the initial response is a leech, whereas at the third exposure it is a jump. At the first, or after a few tentatives, this jump is so adjusted that the animals reach the border of the glass container.

The following day, the first reaction is still a jump.

Effects of several pharmacological substances on the leech (first exposure), on the simple jump and on the adjusted jump (third exposure) were compared:

a) Morphine inhibited (cut-off time 45 s) the leech, the simple and the adjusted jump,

the leech being less influenced. L-méthadone and dextromoramide were more active but behave in the same manner as morphine.

b) 3570 CT influenced the leech more than the jumps with the strain of mice used in this work.

c) Eserine, amphétamine and sodium salicylate were able to inhibit the jumps but affected only moderately the leech. The latter one is still less impaired by reserpine and not at all by caffeine at dosages which inhibit the jumps.

d) Ethanol and chlorpromazine delayed more the adjusted jump and the leech than the simple jump. With ethanol the three reactions were finally abolished, whereas high doses of chlorpromazine were still unable to delay the simple jump.

e) Tubocurarine and lysergamide had no action in the dosages studied.

At the fourth exposure, next day, the behaviour of the treated animals was still disturbed.

Many agents diminish thus the nociceptive reactions in mice, however it seems that only the potent analgesics are able to abolish all three reactions in non toxic dosages. Furthermore, other changes of behaviour can be measured by this method and the results might express not only the modification of nociceptive reactivity but also that of learning under stress condition.

BIBLIOGRAPHIE

1. — BLOZOVSKI, M. *C. R. Acad. Sc.*, 1959, 249, 2860-70.
2. — BLOZOVSKI, M. et JACOB, J. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 422-435.
3. — GOETZL, F. R., BURRIL et IVY, A. C. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 55, 248-250.
4. — GROSS, E. G., HOLLAND, H., CARTER, H. R. et CHRISTENSEN, E. M. *Anesthesiol.*, 1948, 9, 459-71.
5. — HILL, H. E., BELLEVILLE, R. E. et WIKLER, A. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 86, 881.
6. — HILL, H. E., KORNETZKY, C. H., FLANARY, H. G. et WIKLER, A. *Arch. Neurol. Psych.*, 1952, 67, 612.
7. — JACOB, J. et BLOZOVSKI, M. *C. R. Acad. Scien. (Paris)*, 1957, 245, 1952-54.
8. — JACOB, J. et BLOZOVSKI, M. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 122, 287-99.
9. — JACOB, J. et MICHAUD, G. en préparation.
10. — KIESSIG, H. J. et ORZECOWSKI, G. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1941, 197, 391-404.
11. — LECANNELIER, R. S., BARDISA, U. L., TAMAYO, R. L. et ABARCA, B. F. *Boll. Soc. Biol. Concepcion*, 1953, 28, 73-82.
12. — NICKERSON, M. et GOODMAN, L. S. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 360.
13. — WAUGH, A. E. *Statistical Tables and Problems*. Mc Graw-Hill Book Company Inc. London 1952.
14. — WOLFF, H. G., HARDY, J. D. et GOODEL, H. *J. Clin. Invest.* 1941, 20, 63-80.