

Université de Montréal

Augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne facilite le développement d'une motivation exacerbée pour la drogue ne pouvant pas être expliquée uniquement par la quantité de drogue consommée ou l'étendue de l'entraînement opérant.

par Karim Bouayad-Gervais

Département de pharmacologie, Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de l'obtention du grade de
M.Sc. en pharmacologie option neuropharmacologie

juin 2013

copyright, Karim Bouayad-Gervais, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne facilite le développement d'une motivation exacerbée pour la drogue qui ne peut pas être expliquée uniquement par la quantité de drogue consommée ou l'étendue de l'entraînement opérant.

Présenté par :

Karim Bouayad-Gervais

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Sandra Boye

présidente-rapporteur

Dre Anne-Noël Samaha

directrice de recherche

Dre Hélène Girouard

membre du jury

Résumé

Les voies d'administration qui provoquent une entrée rapide de la drogue au cerveau sont connues pour faciliter le développement de la toxicomanie. Les études animales modélisant cet effet ont montré que des rats, qui ont un accès prolongé à des injections intraveineuses rapides de cocaïne (injectée en 5 ou 90 secondes), s'autoadministrent plus de drogue, ont un entraînement opérant plus élevé et sont subséquemment plus motivés à obtenir la cocaïne. La question est maintenant de savoir *comment* l'autoadministration de cocaïne injectée rapidement promeut une augmentation de la motivation à obtenir de la cocaïne. Cette motivation exagérée pourrait être une conséquence de l'exposition prolongée à de larges quantités de cocaïne et/ou de l'effet persistant d'un entraînement opérant extensif. De plus, on sait qu'augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne modifie les circuits de la récompense et de la motivation. Ainsi, ceci pourrait promouvoir la motivation excessive pour la drogue. Nous avons cherché à déterminer l'influence de l'exposition à la drogue et de l'entraînement opérant sur le développement d'une motivation exacerbée pour la drogue. Les rats se sont autoadministrés de la cocaïne injectée en 5 ou 90 secondes (s) durant un accès limité (1h/session) ou prolongé (6h/session) avec un ratio fixe. La motivation pour la cocaïne a par la suite été évaluée à l'aide d'un ratio progressif (PR). Les rats ayant reçu la drogue injectée en 5 s durant l'accès prolongé (par rapport au groupe 90 secondes) ont pris plus de drogue et eu un entraînement opérant plus extensif alors qu'il n'y avait pas de différences dans la consommation et le niveau d'entraînement opérant entre les groupes ayant subi un accès limité uniquement. Les rats ayant consommé la drogue injectée en 5s, indépendamment du temps d'accès, ont toujours exprimé une motivation plus grande pour la drogue en PR. La quantité de cocaïne consommée ou l'ampleur de l'entraînement opérant ont été positivement corrélés avec la consommation de cocaïne en PR dans certains groupes. Par contre, le groupe qui a eu un accès prolongé aux injections rapides a montré une augmentation dans sa motivation à s'autoadministrer de la drogue qui n'était prédite ni par la quantité de cocaïne consommée ni par l'étendue de l'entraînement opérant. Ces résultats suggèrent que des injections rapide de cocaïne pourraient faciliter la toxicomanie en favorisant entre autre des modifications neurobiologiques qui mènent à une motivation pathologique pour la drogue. **Mots clés:** Toxicomanie; Cocaïne; Ratio progressif; Autoadministration intraveineuse; Vitesse d'administration

Résumé en anglais

Routes of administration that result in the rapid delivery of cocaine to the brain are thought to increase the probability of becoming addicted. Animal studies modelling this effect show that rats given extended access to rapid intravenous cocaine injections (delivered over 5 versus 90 seconds) self-administer more drug, acquire more extensive operant training histories and are subsequently more motivated to obtain cocaine. The question now regards how the self-administration of rapidly delivered cocaine increases the motivation to take the drug. This effect could result from extended exposure to large amounts of cocaine and/or the persistent effects of extensive operant training. In addition, increasing the speed of cocaine delivery modifies brain reward and motivation circuits, and this could promote excessive motivation for the drug. Here we sought to determine the contributions of drug exposure and operant training to the ability of rapidly delivered cocaine to increase motivation for the drug. Rats self-administered cocaine delivered over 5 or 90 seconds during limited (1h/session) or extended (6h/session) sessions, under fixed ratio. The motivation for cocaine was then assessed under progressive ratio (PR). Rats in the 5-second extended access group (versus 90-second group) took more drug, acquired more operant training and self-administered more cocaine under PR. Regardless of access conditions, animals receiving drug rapidly were more motivated to work for cocaine. The amount of cocaine intake or operant training prior to PR testing was positively correlated with drug intake under PR in some of the groups. However, the group given extended access to rapid cocaine injections showed increased motivation to self-administer the drug that was not predicted by cocaine exposure or operant training. These findings suggest that rapidly delivered cocaine might facilitate addiction in part by promoting forms of neural plasticity that lead to pathological motivation for drug. **Keywords:** Addiction; Cocaine; Progressive ratio; Intravenous self-administration; Speed of drug delivery

Tables des matières

Résumé	II
Résumé en anglais	III
Liste des figures.....	VI
Sigles et abréviations.....	VII
Remerciements.....	IX
Introduction.....	1
1. La toxicomanie	2
1.1 Introduction	2
1.1.1 Prévalence et coûts.....	2
1.1.2 Symptômes, caractéristiques, conséquences.....	3
1.2 Facteurs impliqués dans la toxicomanie	3
1.2.1 L'environnement, stimuli conditionnés et génétiques.....	4
1.2.2 Comorbidité.....	6
1.2.3 Traits de personnalité	6
2. La cocaïne.....	7
2.1 Origine, histoire	7
2.2 Structures et propriétés.....	8
2.3 Effets aigus.....	9
2.4 Effets chroniques.....	9
2.5 Élimination	10
3. Théories sur la toxicomanie	10
3.1 Renforcement Positif	10
3.2 Renforcement Négatif.....	11
3.3 Sensibilisation incitative (Incentive-sensitization)	12
4.2 Les voies dopaminergiques	15
4.2.1 La voie mésolimbique.....	16
4.3 Le rôle du noyau accumbens	17
4.4 Le rôle du cortex préfrontal	18
4.5 La dopamine chez l'humain	18
4.6 Les autres neurotransmetteurs impliqués.....	19
5. Modèles animaux.....	20
5.1 Autoadministration	20
5.2 Limites de l'autoadministration	22
5.3 Préférence de place conditionnée	22
5.4 Limites de la préférence de place conditionnée	23
6 L'effet de la vitesse d'administration et données récentes.....	23
6.1 Effets comportementaux de la vitesse d'administration	23
6.2 Effets neurobiologiques de la vitesse d'administration.....	24
6.3 L'influence du temps d'accès.....	25
7. Hypothèse soutenue et objectifs de l'étude.....	27

Article.....	29
Contribution des coauteurs	31
Accord des coauteurs.....	32
Abstract	33
Introduction.....	34
Materials and Methods.....	36
Subjects and housing.....	36
Self-administration apparatus.....	36
Food training	36
Jugular catheter implantation	37
Cocaine self-administration training.....	37
The influence of the rate of drug delivery on cocaine self-administration under short and long access conditions.....	38
Progressive ratio schedule of reinforcement	38
Statistics	39
Results	40
The influence of the rate of drug delivery on cocaine self-administration under short and long access conditions.....	40
Cumulative cocaine intake and extent of operant training.....	40
Progressive ratio schedule of reinforcement	41
Correlations between cumulative cocaine intake or extent of operant training and responding under progressive ratio.....	41
Discussion.....	42
References	47
Legends.....	53
Figures	54
Discussion.....	59
8. Résultats de l'étude.....	60
9. L'influence du temps d'accès à la drogue	61
10. L'entraînement opérant et la prise de cocaïne	62
11. L'influence de la vitesse d'administration sur les circuits neurobiologiques....	64
12. Limites et implications.....	66
13. Perspectives.....	66
14. Conclusions	67
Bibliographie.....	69

Liste des figures

Figure 1.....	51
Figure 2.....	52
Figure 3.....	53
Figure 4.....	54
Figure 5.....	55

Sigles et abréviations

AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
COMT	Catéchol O-méthyltransférase
DAT	Transporteur de la recapture de la dopamine
DSM-IV	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
KO	Knockout
LSD	Diéthylamide de l'acide lysergique
MAO	Monoamine oxidase
NAc	Noyau accumbens
PCP	Phencyclidine
PFC	Cortex préfrontal
PKA	Protéine kinase A
SERT	Transporteur de la recapture de la sérotonine
VMAT	Transporteur vésiculaire des monoamines
VTA	Aire tegmentaire ventrale

Condemnant quod non intellegunt

Remerciements

J'aimerais remercier la Dre. Anne-Noël de m'avoir aidé à développer une méthode de communication scientifique rigoureuse et pour m'avoir apporté son soutien dans l'élaboration d'une pensée critique.

Je souhaite aussi remercier Ellie-Anna Minogianis M.Sc. pour son support constant, son altruisme et toutes les notions et techniques qu'elle a su me transmettre.

Finalement, il m'apparaît important de souligner les encouragements moraux continus de mes parents, Dominique et Rachid, pas seulement durant ma maîtrise, mais aussi tout au long de mon parcours académique.

Introduction

1. La toxicomanie

1. 1 Introduction

1.1.1 Prévalence et coûts

Les toxicomanes sont souvent victimes de stigmatisation. Cette stigmatisation provient autant de la part du public, d'employeurs, du milieu hospitalier ou des forces de l'ordre et ceci même après s'être réhabilités¹. Récemment, la Court suprême du Canada a reconnu que la toxicomanie relevait bel et bien d'un trouble pathologique et non du simple choix volontaire du toxicomane de consommer de la drogue ouvrant ainsi la porte à de nouveaux services de santé adaptés au besoin de cette population². De manière générale, un grand nombre d'individus consomment des drogues au cours de leur vie, particulièrement durant leur jeunesse où le taux de consommation des drogues, excluant le cannabis, est cinq fois plus élevé que chez les 25 ans et plus. Néanmoins, on remarque, chez les jeunes de 15 à 24 ans, une diminution de 11,3 % à 4,8 % dans la consommation des stimulants, hallucinogènes et de l'héroïne depuis dix ans. La population des plus de 15 ans est aussi moins avide de cocaïne et de crack puisque leur consommation a baissé significativement sur la même période pour atteindre 0,9 %³.

La consommation de drogue implique des coûts pour la population canadienne et québécoise. Au Canada, en 2002, les coûts associés à l'usage de drogue, ce qui inclus en outre les soins de santé, l'application de la loi, la prévention et la perte de productivité ont été estimés à 40 milliards de dollars⁴. Au Québec, en 2011, on notait plus de 22 000 infractions relatives aux drogues, dont environ 2500 dues à la consommation de cocaïne et de crack, une tendance stable⁵.

1.1.2 Symptômes, caractéristiques, conséquences

La dépendance à une substance (*substance dependence*) est un trouble chronique récurrent connu comme une recherche et une prise de drogue compulsive menant à une détérioration des sphères sociales et occupationnelles au profit de la consommation⁶.

Elle est caractérisée par une progression en trois étapes principales débutant par l'anticipation de la prise de drogue, suivie par une intoxication se terminant par un sevrage avec des affections négatives⁶. Un diagnostic de toxicomanie est attribué si au moins trois critères décrits dans le DSM-IV sont observés sur une période de 12 mois. Parmi ces critères, nous comptons la présence de tolérance, soit la nécessité d'augmenter l'apport de substance pour atteindre un niveau d'intoxication désiré. Il peut aussi y avoir présence de sevrage, soit les effets indésirables liés à l'arrêt de la consommation. La substance pourrait être prise en plus grande quantité ou pour plus longtemps que prévu. On peut retrouver des efforts infructueux pour contrôler la consommation. Aussi, un temps plus grand serait investi dans les activités entourant la consommation. De plus, graduellement, une partie importante des autres sphères de la vie est diminuée au profit de la consommation. Finalement, une consommation pathologique ne serait pas nécessairement freinée en dépit de la connaissance par l'individu des risques physiques et psychologiques associés à sa consommation⁶.

1.2 Facteurs impliqués dans la toxicomanie

La consommation de drogue peut être influencée par de nombreux facteurs. La recherche et la prise de drogue compulsive peuvent être facilitées par les effets renforçants des drogues, leurs effets subjectifs, les stimuli associés à leur consommation ainsi que certains facteurs de risques tels que l'environnement socioculturel, le stress ou la génétique^{7,8}. Néanmoins, les effets néfastes des drogues ainsi que l'absence de facteurs de risque peuvent diminuer la recherche et la consommation de drogue.⁷

De manière générale, les effets subjectifs des drogues peuvent contribuer à la prise de drogue. En effet, les utilisateurs expérimentés ont l'habitude de ressentir ces effets et les

anticipent, ce qui contribue à la recherche et la prise compulsive de drogue^{7,9,10}. De même, le type de drogue a un impact certain sur le développement de la toxicomanie. Alors que la nicotine et l'héroïne ont un fort potentiel d'abus, la caféine et la marijuana sont beaucoup moins enclines à précipiter l'individu vers la toxicomanie.¹¹ En plus de l'activité pharmacologique exercée par une drogue, ses propriétés physicochimiques et sa pharmacocinétique peuvent influencer ses effets comportementaux et sa susceptibilité d'être abusée¹². Par exemple, plus une drogue a un taux d'absorption et liposolubilité élevée plus elle va tendre à se rendre rapidement au cerveau¹². Du côté de l'élimination, les drogues métabolisées rapidement sont propices à être plus grandement autoadministrée et à causer des symptômes de sevrage plus précoces¹².

1.2.1 L'environnement, stimuli conditionnés et génétiques

L'environnement de consommation a aussi un effet important sur la recherche et la consommation de drogue¹³. Un exemple frappant de ce phénomène est relaté par Robins et coll. (1975)¹⁴ qui a étudié une cohorte de militaires de retour de la Guerre du Vietnam. Alors que près de la moitié des soldats avaient consommé des opiacés et qu'environ 20 % présentait un diagnostic de dépendance, Robins et coll. ont observé qu'à leur retour la presque totalité des militaires ne présentait pas de signes de toxicomanie¹⁴. Malgré que plusieurs facteurs peuvent expliquer cette observation, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une démonstration spectaculaire de l'influence que peut avoir l'environnement sur le comportement de consommation^{7,14}. Les stimuli associés à la consommation peuvent aussi avoir un effet sur les comportements de consommation. L'association répétée de stimuli, que soit un lieu ou un objet associé à la consommation, avec la prise de drogue peut mener à un conditionnement, une association stimuli-drogue^{7,15,16}. L'exposition subséquente à ces stimuli peut par la suite engendrer des comportements de recherche et de consommation compulsive de drogue. En effet, ils peuvent agir comme un initiateur (*primer*) de la consommation en mimant les effets de la drogue ou en poussant l'individu vers la consommation de drogue en créant un état de sevrage⁷.

L'influence socioculturelle et la famille peuvent aussi moduler les risques de développer une toxicomanie. Thombs (1999)¹⁷ identifie quatre facteurs sociaux impliqués dans l'abus de drogue. Premièrement, la consommation d'alcool ou d'autres substances peut être faite dans le but de faciliter la création de liens sociaux. Deuxièmement, cette consommation peut servir à déresponsabiliser les individus par rapport à leurs rôles et charges sociales. Troisièmement, cette consommation peut servir à entretenir une solidarité parmi un groupe ethnique donné, comme le *binge drinking* chez les Irlandais⁷. Quatrièmement, la consommation peut être partie prenante d'une sous-culture marginale qui rejette le conformisme et partage ses expériences autour d'une ou plusieurs drogues d'abus^{7,17}. Les familles aux prises avec des troubles d'alcoolisme offrent de bons exemples de la transmission vers l'enfant de comportement d'abus. Les enfants dont les parents ont des problèmes d'abus d'alcool sont plus à risques de développer de tels problèmes par rapport à l'alcool ou à d'autres substances, peut-être par imitation de leurs parents¹⁸. Néanmoins, plusieurs évidences montrent l'influence du bagage génétique sur les risques de développer une toxicomanie. Par exemple, les hommes dont les parents avaient des problèmes d'alcoolisme sont plus à risque de développer des problèmes d'alcoolisme, même s'ils ont été élevés par des parents adoptifs non alcooliques¹⁸. En effet, les facteurs génétiques qui modulent le métabolisme et l'effet des drogues contribuent à augmenter les risques de développer une toxicomanie^{19,20}. À titre d'exemple, la mutation d'une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'alcool qui engendre une augmentation des niveaux d'acétaldehyde, responsable des effets indésirables suite à la consommation d'alcool, diminue les risques d'abuser de l'alcool²¹. Similairement, certains polymorphismes du cytochrome P450 ont été liés à une diminution des risques d'abus associée à la codéine²² et la nicotine²³. De plus, les mutations de gènes codant pour les récepteurs opioïdes mus²⁴ et dopaminergiques D2²⁵ semblent prédisposer certains individus au développement d'une toxicomanie.

1.2.2 Comorbidité

Il est connu que les individus qui ont des troubles psychiatriques comme la schizophrénie sont plus à risque de développer une toxicomanie²⁶⁻²⁸. Les patients atteints de schizophrénie sont aussi plus difficiles à traiter²⁹ et sont associés à de moins

Boîte 1. Définitions

Renforceur positif: Un événement qui augmentera la probabilité de la réponse à laquelle il est conditionnellement lié.

Opérant: Réponse nécessaire afin d'obtenir un renforçateur qui y est conditionnellement lié. Elle peut être instrumentale, c'est-à-dire qu'elle est réalisée dans le but d'obtenir une récompense.

Contingence: Relation temporelle entre deux ou plusieurs événements qui réduisent le niveau d'incertitude de l'événement suivant.

Entraînement opérant: Lorsque une réponse instrumentale est dirigée vers la récompense, les appuis sur le levier sont fait dans le but d'obtenir un renforçateur. La répétition de l'action opérante peut médier un transfert d'une action dirigée vers la récompense à un comportement habituel où la valeur de la récompense n'occupe plus autant d'importance.

Sensibilisation: L'augmentation de certains effets d'une drogue suite à l'administration répétée de cette drogue ou d'une autre drogue (sensibilisation croisée).

Adaptée de Everitt et Robins (2006); Meyer et Quenzer (2005)

bons pronostics³⁰ possiblement parce que les circuits neuronaux affectés par la maladie rendent l'individu plus sensible aux drogues d'abus³¹. De plus, les médicaments antipsychotiques et leur administration continue pourraient contribuer à induire cette sensibilité aux drogues d'abus³²⁻³⁵.

1.2.3 Traits de personnalité

Il est connu que les individus qui tendent à rechercher la nouveauté sont plus à risque de développer une toxicomanie³⁶. Verheul et van den Brink (2000)³⁷ ont suggéré trois aspects de la personnalité pour comprendre la transition vers la toxicomanie. Premièrement, ils supposent qu'il existerait une désinhibition comportementale qui serait liée à des traits impulsifs,

antisociaux, non conventionnels et à de l'agressivité comme chez les humains souffrant de trouble de la personnalité limite^{7,37}. Cette déshinhibition, soumise à de faibles niveaux de contrainte et d'évitement des problèmes, favoriserait l'abus de substance⁷. Deuxièmement, les individus sensibles au stress peuvent, suivant un événement stressant, développer de l'anxiété ou des troubles de l'humeur qui les amènerait à consommer pour s'automédicamenter^{7,37}. En effet, le stress a souvent été pointé du doigt comme étant un facteur important dans l'augmentation de la consommation ou la rechute suivant une période d'abstinence^{7,8,38-42}. Troisièmement, Verheul et van den Brink proposent que les individus qui sont sensibles aux effets récompensants des drogues^{37,43}, qui présentent des traits de recherche de sensation, une grande sociabilité et qui prennent des décisions risquées^{44,45} sont plus susceptibles d'abuser de drogue. Ceux-ci le feraient afin de ressentir les effets positifs renforçants des substances^{7,9,10,37}.

2. La cocaïne

2.1 Origine, histoire

La cocaïne est un alcaloïde extrait des feuilles de la plante de coca (*Erythroxylon coca*), originaire d'Amérique du Sud. Elle est principalement cultivée et transformée en Colombie, au Pérou et en Bolivie⁷. Dans la culture traditionnelle Inca les feuilles de la plante sont mâchées. Lorsque les Espagnols ont découvert l'Amérique du Sud, ils ont d'abord diabolisé et interdit la plante. Néanmoins, voyant que celle-ci permettait aux travailleurs indigènes d'être plus résistants à la fatigue et à la faim, les Espagnols légalisèrent l'usage de la plante⁷, percevant au passage une taxe sur les récoltes⁴⁶. C'est en 1860 que Niemann décrivit dans sa thèse de doctorat un protocole détaillant l'extraction de la cocaïne⁴⁷. Durant ce siècle, l'usage se répand en Europe et en Amérique recevant la bénédiction de plusieurs personnalités médicales de l'époque^{48,49}. La popularisation grandissante de la cocaïne, que l'on pouvait retrouver dans le vin, le Coca-Cola, les cigarettes et même dans des goûtes analgésiantes pour les dents de nouveau-nées⁷, fit en sorte que sa consommation quintupla de 1890 à 1903 aux États-Unis. Devant

un problème de santé publique de plus en plus évident, les autorités fédérales légiférèrent en régulant la vente de cocaïne avec l'Harrison Narcotic Tax Act en 1914⁵⁰. Mais ce n'est qu'en 1922, avec le Jones-Miller Act, qui restreignit très durement la production que celle-ci chuta significativement⁵¹. De plus, jusque dans les années 80, le risque de développer une toxicomanie associée à la prise de cocaïne ne faisait pas l'unanimité dans la communauté scientifique⁵². Aujourd'hui, on estime que 6,2% de la population canadienne, deux fois plus d'hommes que de femmes, a consommé de la cocaïne au moins une fois dans sa vie³. De ceux-ci, 15 à 16 % développeront une toxicomanie au cours des années⁵³.

2.2 Structures et propriétés

La cocaïne est un alcaloïde composé d'un groupement phenyl et d'un groupement tropane très liposoluble, ce qui facilite son passage au travers de la barrière hématoencéphalique⁷. Elle peut être extraite sous la forme d'hydrochlorate de cocaïne (cocaïne-HCl), soluble dans l'eau. Cette forme est habituellement utilisée pour être prise^a ou injectée par voie i.v.. Par contre, sa biodisponibilité par voie orale est limitée dû à un effet de premier passage important⁵⁴. La cocaïne-HCl peut-être être convertie en crack en utilisant soit de l'ammoniac ou, plus communément, du bicarbonate de soude. Sous cette forme, elle peut être fumée⁷. Au final, peu importe la voie d'administration, il s'agit de la même molécule qui se retrouve dans l'organisme du consommateur.

De manière générale, la cocaïne est connue pour son habilité à bloquer, en ordre décroissant d'affinité, les transporteurs de la recapture de la sérotonine (SERT), de la dopamine (DAT) et de la norepinephrine (NET)^{55,56}. Ce faisant, elle augmente la concentration synaptique de ces neurotransmetteurs.

^a Aspirer par le nez

2.3 Effets aigus

Prise de manière aiguë, à dose modérée, la cocaïne augmente la vigilance, l'énergie, l'excitation sexuelle, l'activité locomotrice, la confiance en soi et procure une euphorie. À dose élevée, il peut y avoir apparition d'une grande agressivité, de stéréotypie, d'une insomnie totale et d'illusion de grandeur⁵⁷. Chez l'animal, des doses modérées mènent à augmentation de l'activité locomotrice et de reniflement pour, à plus forte dose, faire place à de la stéréotypie, c'est-à-dire des mouvements verticaux répétés de la tête sans buts, et des séances de reniflage intense⁷.

En périphérie, la prise de cocaïne cause de la tachycardie, de l'hyperthermie, de la vasoconstriction et de l'hypertension. Évidemment, la consommation de doses élevées augmente les risques de complications cardiovasculaires et peut mener à la mort⁷.

Chez l'humain, la consommation répétée de cocaïne ou d'amphétamine provoque une tolérance aux effets subjectifs de «high» à court terme, mais qui se résorbe si les épisodes de consommation sont suffisamment espacés⁷.

2.4 Effets chroniques

La consommation chronique de cocaïne peut mener à une détérioration de dentition due au bruxisme⁵⁸, à un infarctus et à une athérosclérose rénale⁵⁹, à une diminution du seuil de convulsion⁶⁰, à de la rhabdomyolyse^b et de la myoglobininurie^{c 61-63}. Ceci est sans compter les risques exacerbés d'arythmie cardiaque, de cardiomyopathie, d'infarctus du myocarde⁷, de rupture du septum nasal en plus de poser des risques pour les fœtus de femmes enceintes^{7,52,64}. Au niveau de la santé mentale, la cocaïne peut aussi induire des états de psychoses paranoïdes avec illusions et hallucinations⁷. De plus, la consommation de cocaïne, même en seulement quelques occasions, peut avoir pour conséquence la mise

^b Condition dans laquelle les cellules musculaires squelettiques s'endommagent et dont les débris sont libérés dans la circulation sanguine

^c Accumulation de myoglobine, protéine transportant l'oxygène, dans l'urine.

en place d'une tolérance ou d'une sensibilisation⁷. Par exemple, alors que des singes semblent développer une tolérance aiguë aux effets dopaminergiques de la cocaïne lors d'une même session d'auto-administration, il semble plutôt qu'au fil des sessions la relâche dopaminergique augmente, se sensibilise, suite à l'administration de cocaïne⁶⁵.

2.5 Élimination

Une fois dans l'organisme, la cocaïne, dont la demi-vie chez l'humain est d'environ 75 minutes⁶⁶, est principalement convertie dans le foie en benzoylecgonine^{67,68} par une carboxylesterase^{69,70}. La cocaïne peut aussi être hydrolysée par d'autres enzymes plasmatiques ou hépatiques en ecgonine methyl ester^{70,71}, un métabolite inactif⁷². De manière moins importante, la cocaïne peut aussi être transformée en norcocaïne, un métabolite actif, tout comme le benzoylecgonine⁷², par le cytochrome P450^{72,73}. De plus, lorsque consommé avec de l'éthanol, un métabolite unique est produit, le cocaéthylène, qui présente des risques accrus pour la santé cardiovasculaire^{7,74-76}. D'ailleurs, la liaison du cocaéthylène au DAT serait à l'origine du plaisir accru ressenti lors de la consommation concomitante d'alcool et de cocaïne⁷⁷. Les métabolites sont par la suite excrétés par le rein dans l'urine⁵⁴.

3. Théories sur la toxicomanie

3.1 Renforcement Positif

Plusieurs modèles ont tenté d'expliquer la toxicomanie. Le modèle du renforcement positif se base sur la capacité des drogues à agir comme un renforçateur positif, c'est-à-dire qu'elles augmentent la probabilité du sujet à produire une réponse qui précède l'administration de drogue⁷⁸. Ainsi, selon ce modèle, la prise de drogue aiguë mène à une euphorie et, avec un usage répété, au désir incontrôlable (*craving*) de revivre cette euphorie et, subséquemment, à une rechute^{10,79}. Cette théorie représente bien certains aspects de la toxicomanie telle qu'évaluée chez l'animal et l'humain. Par exemple, le désir de ressentir l'euphorie associée à la consommation de drogue est souvent cité par les

toxicomanes comme motivant leur consommation⁸⁰.

Cependant, cette théorie comporte des limites. En effet, les humains vont tendre davantage à ressentir un besoin pour la drogue suivant plusieurs petites doses de drogue, produisant une plus faible euphorie, que suivant de fortes doses euphorisantes. De plus, si la consommation de drogues était principalement fonction de la recherche du plaisir qui est associé à la drogue alors la valeur incitative des drogues devrait être proportionnelle à leur capacité à générer du plaisir chez ce même individu⁸¹. Or, on remarque que dans la dépendance, la valeur incitative de la drogue augmente de plus en plus menant à une recherche pour la consommation plus prenante alors que le plaisir ressenti n'augmente pas⁸² et que les problèmes psychosociaux, eux, s'aggravent⁸³. Ainsi, il ne semble pas avoir de corrélation entre le niveau d'euphorie et le niveau subséquent de désir pour la drogue ou la motivation à s'autoadministrer de la drogue⁷. D'ailleurs, la cigarette est un autre exemple frappant que la toxicomanie n'est pas principalement due au plaisir ressenti. Malgré le fait qu'elle ne procure pas de plaisir vif et intense, la cigarette permet tout de même de développer une toxicomanie bien ancrée⁸¹. Il est aussi intéressant de noter que des humains vont s'autoadministrer de la morphine plutôt qu'un placebo même s'ils ne distinguent pas subjectivement d'effets euphoriques⁸⁴. Ainsi, malgré qu'il peut contribuer à la prise de drogue, le plaisir euphorique ne semble pas être la principale cause de toxicomanie. De plus, comme mentionné plus tôt, un grand nombre d'individus essayeront certaines drogues, comme la cocaïne, de manière récréative, de ceux-ci, seulement un faible pourcentage développeront une toxicomanie⁵³. Cette observation met en relief une autre faiblesse du modèle de renforcement positif soit qu'il n'offre pas de pistes pour expliquer les variations interindividuelles dans le développement de la toxicomanie.

3.2 Renforcement Négatif

Le modèle de renforcement négatif repose sur les symptômes négatifs découlant de l'arrêt de la consommation. Les drogues agiraient alors comme des renforçateurs négatifs, c'est-à-dire que leur consommation soulage un état déplaisant⁸⁵. Ainsi, la prise

répétée de drogue mènerait à une dépendance physique et les tentatives d'abstinence qui auraient pour conséquences des symptômes (négatifs) de sevrage qui pousseraient le toxicomane à consommer de nouveau pour soulager ces affections négatives.⁷ Ce modèle permet certainement d'expliquer, du moins partiellement, pourquoi certaines drogues qui causent de fortes dépendances physiques, sont la source de toxicomanie.

Cependant, il y a plusieurs problèmes inhérents à ce modèle de renforcement négatif. D'abord, plusieurs drogues avec un fort potentiel addictif, comme la cocaïne, ne causent pas de symptômes physiques de dépendance⁷, comme chez les héroïnomanes, tel que des douleurs aux os, des frissons, de la sudation, des nausées et des diarrhées⁸⁶. D'ailleurs, des observations montrent qu'une administration de cocaïne augmente le désir pour la drogue plutôt que d'induire un sentiment de satiété⁸⁷. De même, les animaux vont s'autoadministrer des opioïdes à des doses ne causant pas de dépendance physique⁸⁸. Ainsi, ce modèle ne peut expliquer la toxicomanie observée dans des conditions où il n'y a pas de dépendance physique. Ce modèle s'oppose donc à une dépendance psychologique qui fait référence au besoin d'un individu de consommer de la drogue pour maintenir son confort et son bien-être⁸⁹ sans pour autant ressentir de symptômes physiques comme chez les cocaïnomanes. Il ne semble pas non plus avoir de lien direct entre le niveau maximal de sevrage et le moment où la drogue est consommée⁷⁹. Les animaux s'autoadministrent aussi la drogue directement dans le cerveau sans la présence de symptômes de sevrage et l'injection dans ces mêmes régions encourage (*prime*) la consommation subséquente de drogue^{90,91}. Finalement, ce modèle n'offre pas d'explication sur la façon dont les drogues médient le transfert d'une consommation récréative vers une consommation abusive de drogue⁷, .

3.3 Sensibilisation incitative (Incentive-sensitization)

Le modèle de sensibilisation incitative postule qu'il existe une séparation entre le plaisir subjectif associé à la prise de drogue et l'attraction incitative qu'elle exerce. En effet, il y aurait une *appréciation* ('liking') et un *désir* ('wanting') pour la drogue dissociables⁸². La prise de drogue mènerait à une sensibilisation, un accroissement durable dans le temps⁹²,

du *désir* pour la drogue alors que l'*appréciation* de cette drogue demeurerait stable ou diminuerait^{7,82,93}. Ce phénomène se produirait parce que les circuits neurobiologiques régulant les processus de motivation et de récompense, impliqués dans l'*appréciation* et le *désir* de la drogue, sont distincts^{7,92}.

Selon ce modèle, le *désir* pour la drogue provient de l'attribution d'une saillance incitative. C'est-à-dire que les stimuli associés à la drogue deviennent particulièrement saillants, qu'ils attirent l'attention et deviennent désirés. Ainsi, ces incitatifs promeuvent l'approche et dirigent le comportement vers la récompense⁸². Donc, si l'on postule que les drogues d'abus sensibilisent les circuits qui sont responsables de la saillance incitative, la consommation de drogue mène à une exacerbation de la saillance incitative et, conséquemment, à des comportements compulsifs de recherche et de prise de drogue.^{7,92} De plus, puisque ces changements sont inscrits à long terme chez les toxicomanes ils peuvent précipiter les rechutes suivant de longues périodes d'abstinence⁷.

D'ailleurs, l'observation de la sensibilisation psychomotrice nous permet d'en apprendre davantage sur la sensibilisation à long terme aux psychostimulants puisque les circuits neuronaux qui sous-tendent la sensibilisation psychomotrice sont les mêmes qui médient les effets récompensants des drogues⁷⁹. Néanmoins, la sensibilisation psychomotrice ne permet pas de mesurer les changements motivationnelles dans la transition vers un usage compulsif de cocaïne⁹⁴. L'administration aiguë de cocaïne augmente l'activité locomotrice chez l'animal. Une administration répétée de psychostimulants causera une augmentation de plus en plus élevée de cette activité locomotrice. Ainsi, l'administration répétée de faibles doses de drogue produit une sensibilisation comportementale qui pour conséquence une réponse locomotrice exacerbée, similaire à celle observée suite à l'administration d'une dose élevée de drogue chez un animal naïf.^{82,95} La cocaïne⁵⁷, l'amphétamine^{96,97}, la nicotine⁹⁸⁻¹⁰¹ ou la morphine¹⁰²⁻¹⁰⁴ peuvent d'ailleurs être à l'origine de sensibilisation comportementale. De plus, il peut y avoir une sensibilisation-croisée entre drogues, comme l'amphétamine ou la cocaïne, ou avec le stress^{82,105}.

4. L'hypothèse dopaminergique et structures impliquées

4.1 Transporteurs et récepteurs dopaminergiques

La dopamine est synthétisée à partir de l'acide aminé tyrosine qui provient de l'alimentation. Dans les neurones dopaminergiques, la tyrosine est convertie en DOPA par la tyrosine hydroxylase qui retire un groupement alcool (-OH) du cycle aromatique^{7,106}. Cette première étape constitue d'ailleurs l'étape limitante, déterminant les niveaux de dopamine cellulaires^{7,106}. Puis, la DOPA est convertie en dopamine par la DOPA décarboxylase qui retire un groupement carboxylate (-COO)^{106,107}. Après avoir été synthétisée, la dopamine est chargée dans une vésicule synaptique par le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT). Suite à la relâche, la dopamine peut être recapturée par le transporteur de la dopamine (DAT) par les neurones^{7,106} ou les cellules gliales^{106,108} et est catabolisée par la monoamine oxidase (MAO) ou la catéchol O-méthyltransférase (COMT). Chez l'humain, le métabolite principal de la dopamine est l'acide homovanillique qui est par la suite excrété dans l'urine¹⁰⁹⁻¹¹¹.

La cocaïne bloque le DAT^{55,56} causant une augmentation de la dopamine extracellulaire. Ceci rend la cocaïne prompte à augmenter l'activation d'un grand nombre de récepteurs dopaminergiques. De ceux-ci, le récepteur D1 et D2 sont les récepteurs les plus communs dans le cerveau, se distribuant abondamment dans le striatum et le noyau accumbens (NAc) et ils sont les principaux représentants de deux familles distinctes¹¹². Ce sont tous des récepteurs métabotropes à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G^{106,113}. Les récepteurs de type D1 (D1 et D5) sont couplés aux protéines G stimulatrices (Gs) alors que les récepteurs de type D2 (D2, D3 et D4) le sont aux protéines inhibitrices (Gi)¹¹³. Ainsi, pour les récepteurs D1 couplés aux protéines stimulatrices, la liaison au récepteur dopaminergique causera l'activation de l'adénylate cyclase qui aura pour conséquence une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Le phénomène inverse se produira pour les récepteurs de type D2 couplés aux protéines G inhibitrices menant à une diminution de l'AMPC^{112,113}. Brièvement, l'augmentation de

l'AMPC cause l'activation d'une protéine kinase A (PKA) qui peut subséquemment phosphoryler une protéine cible et moduler l'activité neuronale, l'expression des gènes et le fonctionnement de la protéine cible¹¹⁴. De manière générale, les drogues d'abus peuvent altérer les voies dopaminergiques de la récompense en agissant soit sur les récepteurs ou transporteurs dopaminergiques et, conséquemment, sur leurs médiateurs intracellulaires. Par exemple, les facteurs de transcription Δ FosB et *cAMP response element-binding protein* (CREB) sont activés par la signalisation dopaminergique dans le noyau accumbens (NAc). La surexpression de Δ FosB augmente la réponse comportementale aux effets récompensants et locomoteurs de la cocaïne¹¹⁵ alors sa diminution entraîne une diminution de cette réponse. Similairement, la présence de CREB est inversement corrélée à la réponse comportementale aux effets récompensants de la cocaïne^{116,117}.

Les récepteurs de type D1 et D2 sont connus pour leur influence opposée sur la décharge neuronale. Alors que les récepteurs D1 sont prompts à augmenter la décharge cellulaire, les D2 ont plutôt tendance à diminuer cette activité de décharge. Néanmoins, ils semblent qu'au niveau du NAc, une coactivation soit nécessaire pour obtenir une augmentation des décharges de pointes^{d118} et que cette coactivation contribue au phénomène de rechute¹¹⁹.

4.2 Les voies dopaminergiques

Ce n'est pas d'hier que la dopamine est considérée comme un des principaux acteurs responsables de la réponse comportementale aux psychostimulants^{120,121}. On retrouve plusieurs voies dopaminergiques bien décrites. D'abord, il y a la voie nigrostriée (de la substance noire au striatum) dont la dégénérescence est connue tout particulièrement pour son implication dans la maladie de Parkinson. Il existe aussi la voie mésocorticale, qui s'étend de l'aire tegmentaire ventrale (VTA) au cortex préfrontal (PFC) et qui est connue pour son implication dans la schizophrénie¹²². Notons, à titre indicatif, qu'il

^d Les décharges de pointes sont la conséquence des potentiels d'action. Les neurones encodent l'information transmise en variant leur fréquence, utilisant différents patrons temporels de décharges.

existe aussi la voie tubérohypophyséale qui s'étend de l'hypothalamus ventral à l'hypophyse. Il s'agit d'une voie importante dans le contrôle de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse⁷.

4.2.1 La voie mésolimbique

Les régions limbiques ont fait l'objet de nombreuses études afin de comprendre leur implication dans la toxicomanie. En effet, la voie mesolimbique est intimement impliquée dans le traitement de la récompense¹²³⁻¹²⁷. Le système mésolimbique est impliqué de l'anticipation de la récompense¹²⁸, l'apprentissage de la récompense¹²⁹, l'appréciation euphorique de la récompense^{130,131} ainsi que dans la consolidation mnésique à long terme¹³². D'ailleurs, la capacité des drogues d'abus à augmenter les niveaux de dopamine dans les régions limbiques semble conférer aux drogues leurs propriétés renforçantes¹³³⁻¹³⁸.

La voie mesolimbique s'étend de la VTA et projette au NAc mais aussi à l'amygdale, au *bed nucleus* de la strie terminale, au *septal nucleus* ainsi qu'à l'hypothalamus latéral¹¹⁴. De plus, l'hippocampe, qui est associé aux développements de la mémoire spatiale et à long terme, ainsi que le cortex cingulaire font aussi parties de ce système limbique⁷.

La cocaïne et l'amphétamine de par leur action sur le DAT, augmentent la quantité de dopamine extracellulaire dans ces circuits¹³⁹. La littérature sur les effets chroniques de la cocaïne sur les récepteurs dopaminergiques dans les régions limbiques est contradictoire. Alors que certaines études chez les rongeurs après une exposition prolongée et chez le singe après une exposition de courte durée rapportent un niveau constant de récepteurs dopaminergique¹⁴⁰⁻¹⁴⁵, d'autres études d'exposition à long terme chez les rongeurs et le singe rapportent une augmentation des niveaux de récepteurs dopaminergique¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ ou même une diminution^{151,152 153}.

Il a été postulé qu'un déséquilibre entre l'augmentation de la valeur motivationnelle des drogues et indices (*cues*) associés, médié par les régions limbiques, et une diminution du contrôle inhibiteur par le PFC seraient sous-jacent à la toxicomanie¹⁵⁴.

Ainsi, une augmentation de l'impulsivité limbique (augmentation de la saillance et/ou des propriétés renforçantes de la drogue/stimulus) associée à une diminution du contrôle inhibiteur exercé par les régions frontales expliquerait les comportements de recherche de drogue¹⁵⁴. L'auto-administration de cocaïne, mais pas d'une récompense naturelle comme la nourriture, mène d'ailleurs à des changements morphologiques uniques des dendrites à la fois dans la coquille du NAc et dans le PFC¹⁵⁵.

4.3 Le rôle du noyau accumbens

Le NAc occupe un rôle prépondérant dans la médiation des effets des drogues d'abus¹³⁸. Il a été démontré que les drogues d'abus augmentent préférentiellement les niveaux de dopamine dans la coquille du NAc¹⁵⁶ et que cette augmentation serait instrumentale dans l'apprentissage du lien de prédictibilité qui existe entre une drogue et ses indices associés¹⁵⁷. D'ailleurs, l'augmentation de dopamine causée par la cocaïne et le méthylphénidate¹⁵⁸ dans cette région est liée à l'*appréciation* de la drogue. Les afférences dopaminergiques du NAc semblent aussi essentielles pour l'apprentissage¹⁵⁹ et le rétablissement d'une réponse instrumentale¹⁶⁰. Le blocage pharmacologique des récepteurs D1 de la coquille du NAc prévient le rétablissement de la recherche de cocaïne et, à l'opposé, la stimulation pharmacologique des récepteurs D1-2 dans cette région augmente les comportements de recherche pour la drogue¹⁶¹. Les animaux sont d'ailleurs prêts à s'autoadministrer de l'amphétamine directement dans le NAc¹⁶² alors qu'à l'opposé, la lésion ou le blocage pharmacologique de cette région dopaminergique diminue l'auto-administration intraveineuse de psychostimulants^{135,163}. Soulignons aussi que la relâche dopaminergique dans le NAc semble favoriser la rechute¹⁵⁴. Mis en commun, ces résultats montrent que le NAc joue un rôle important dans l'apprentissage, la médiation et le rétablissement des comportements de recherche de drogue. Il agit ainsi comme un pivot central dans le circuit mesolimbique recevant de l'information provenant des régions limbiques¹⁶⁴ et agissant comme une interface entre la motivation et la réponse locomotrice³⁶.

4.4 Le rôle du cortex préfrontal

Plusieurs évidences suggèrent un rôle important du PFC dans les effets renforçant de la cocaïne¹⁶⁶, le désir pour la drogue¹⁶⁷, la consommation compulsive de drogue, le sevrage^{168,169} et la rechute^{81,170}. En effet, les cocaïnomanes ont un lobe préfrontal moins volumineux, qui pourrait précéder ou être la conséquence de leur consommation¹⁷¹, qui présente une réponse métabolique augmentée au méthylphénidate¹⁶⁷ et dont l'activation corrèle avec les propriétés renforçantes de la drogue¹⁷². Les régions frontales étant impliquées dans le contrôle des désirs urgents (*drive*)¹⁷³, leurs malfonctionnements pourraient rendre plus difficile le contrôle de la consommation face à des événements (cocaïne ou stimuli associés) précipitant la rechute¹⁷⁴. De plus, la diminution de la fonction dopaminergique orbito-frontale pourrait induire la prise compulsive de drogue puisque cette région est impliquée dans les comportements compulsifs^{175,176} et que sa destruction¹⁷⁷, et celle de la voie mesocorticale¹⁷⁸, met en relief des comportements compulsifs incoercibles¹⁷⁴. De plus, le désir subjectif pour la drogue a aussi été corrélé à l'activation du PFC chez des cocaïnomanes exposés à des vidéos contenant des indices associés à la consommation^{179,180}. Finalement, même après des mois sans consommation, les sujets ayant abusé de la cocaïne continuent de montrer un déficit métabolique au sein du PFC, un effet qui corrélait avec les années d'utilisation et les doses consommées¹⁸¹.

4.5 La dopamine chez l'humain

Des études chez l'humain et le primate ont montré que la dopamine jouait un rôle de premier plan dans l'abus de drogue. Par exemple, une faible liaison aux récepteurs dopaminergiques D2/3, qui prédit des comportements impulsifs, a été observée chez des individus avec un historique d'abus de drogue¹⁸². De plus, la réponse dopaminergique suivant une administration de cocaïne est diminuée chez ces cocaïnomanes¹⁸². De manière intéressante, Morgan et coll. (2002)¹⁴⁵ ont montré, chez le singe rhésus, que dans un contexte de dominant-dominé, l'animal dominant augmentait ses niveaux de récepteurs D2 et était subséquentement protégé contre l'abus de cocaïne. Au contraire, l'animal dominé, subissant le stress social, avait de faibles niveaux de récepteur D2 et

s'autoadministrerait plus de cocaïne. De faibles niveaux de récepteur D2 ont d'ailleurs été pointés du doigt comme étant un facteur de risque pour la consommation de drogue d'abus^{153,174,183-185}.

Il est aussi intéressant de noter que l'exposition à la cocaïne a des conséquences à long terme sur les circuits dopaminergiques chez l'humain. En effet, l'exposition prolongée à la cocaïne mène à une diminution de la disponibilité des récepteurs D2¹⁸⁶, de la libération de dopamine¹⁸⁷ et à une augmentation de l'expression de DAT¹⁸⁸.

La fonction dopaminergique permet de partiellement prévoir le comportement de consommation de toxicomane^{153,174,183-185}. Martinez et coll. (2009)¹⁸⁹ ont montré que lorsque des cocaïnomanes avaient le choix entre consommer une faible dose de crack disponible immédiatement ou une somme d'argent leur permettant d'en acheter une plus grande quantité ultérieurement, il y avait une corrélation inverse entre de faibles niveaux de récepteur D1 et le choix de la récompense immédiate.

Une réponse dopaminergique élevée dans les régions limbiques est aussi associée à une meilleure réponse aux traitements. En effet, Martinez et coll. (2011)¹⁹⁰ ont offert aux sujets de les payer pour chaque semaine d'abstinence tout en leur faisant suivre une thérapie comportementale afin de trouver d'autres renforçateurs positifs (sociaux ou familiaux) que la drogue^{191,192}. Ils ont remarqué que les sujets qui répondaient le mieux à ce traitement étaient ceux qui avaient une plus grande relâche dopaminergique et une plus grande disponibilité des récepteurs D2/3, et ceci indépendamment des autres facteurs (démographique, âge, consommation). D'ailleurs, Thanos et coll. (2008)¹⁹³ montrent que la surexpression de D2 chez l'animal diminue l'autoadministration de drogue.

4.6 Les autres neurotransmetteurs impliqués

Ainsi, la dopamine semble jouer un rôle de premier plan dans la toxicomanie. Néanmoins, certaines expériences ont démontré que le DAT n'était pas essentiel pour médier les effets récompensants de la cocaïne. En effet, il a été démontré que l'effet récompensant

de la cocaïne était maintenu chez des souris pour lesquels le DAT avait été inactivé génétiquement (*knockout*; KO) ^{194,195}. Tel que mentionné plus tôt, la cocaïne bloque non seulement le DAT mais aussi le SERT et le transporteur à la norephrine ^{55,56}. D'ailleurs, un grand nombre de neuromédiateurs tel que les opioïdes endogènes ¹⁹⁶, la norepinephrine ¹⁹⁷, la sérotonine ¹⁹⁸ et le glutamate ¹⁹⁹⁻²⁰³ sont impliqués dans la transmission dopaminergique mesolimbique ou la réponse aux récompenses. Nommément, l'implication du glutamate dans la rechute a fait l'objet de nombreuses études ²⁰⁴⁻²⁰⁶.

5. Modèles animaux

5.1 Autoadministration

Certains papiers se sont déjà penchés en détail sur le modèle d'autoadministration (voir Minogianis et coll. 2013²⁰⁷; Panlilio et Goldberg 2007²⁰⁸). Ce modèle, est plus près de la réalité du toxicomanie qui s'administre lui-même la substance d'abus. Il a d'ailleurs été démontré que l'influence des drogues sur la densité de récepteur et l'expression des gènes diffèrent si la drogue est autoadministrée plutôt qu'injectée par l'expérimentateur²⁰⁹. Ainsi, dans un environnement contrôlé, les effets de la vitesse d'administration, tel que vécu par le toxicomane, peuvent être modélisés en utilisant une technique d'autoadministration. Dans le contexte d'autoadministration, les animaux effectuent une réponse opérante (i.e. appuyer sur un levier ou en insérant leur museau dans une ouverture(*nose-poke*)) afin d'obtenir une injection intraveineuse de drogue par un cathéter implanté dans la veine jugulaire.

En effet, nous savons que les animaux s'autoadministrent la plupart des drogues abusées par les humains avec comme exception le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et la mescaline²¹⁰⁻²¹². La technique d'auto-administration, comparée aux autres modèles de toxicomanie, *reproduit le plus directement les comportements de consommation observables dans l'environnement naturelle*²⁰⁸ et prédit bien les effets des traitements pharmacologiques potentiels aux psychostimulants chez l'humain²¹³. Par conséquent, ce

modèle détient une bonne validité d'aspect²⁰⁸. En tant que tel, les drogues agissent comme des renforçateurs positifs primaires, augmentant la probabilité de produire la réponse auxquelles elles sont contingentes⁸⁵. Aussi, les drogues peuvent être associées avec des indices qui acquièrent subséquemment des propriétés renforçantes suscitant l'approche²¹⁴ et précipitant les comportements de consommation de drogue^{72, 73}. De plus, tout comme chez l'humain, ces indices peuvent supporter l'initiation et la persistance du comportement de consommation²¹⁵. Nous avons récemment démontré, cependant, que les indices acquièrent la même valeur récompensante peu importe la vitesse d'administration. Suivant ce modèle d'auto-administration, les animaux choisissent de s'autoadministrer de la drogue injectée à différentes vitesses d'administration et dans des conditions qui peuvent être manipulées par l'expérimentateur. Par exemple, nous savons que les animaux qui reçoivent de la drogue rapidement, injectée en moins de 10 s, tendent à s'autoadministrer la drogue par intervalle régulier²¹⁶, suivant 16 jours d'accès prolongé de 6h/jour, ils continuent de répondre même si la drogue n'est plus disponible²¹⁷ et ont de la difficulté à diminuer leur consommation malgré les conséquences négatives²¹⁸, tout comme chez l'humain^{6,52,218,219, 220}.

Une manière intéressante d'évaluer la consommation de cocaïne, et ses effets renforçants²⁰⁸, est d'utiliser un ratio fixe de renforcement qui détermine un nombre fixe d'appuis qui sont requis afin d'obtenir le renforçateur. Plusieurs études ont d'ailleurs utilisé ce ratio pour évaluer l'effet du temps d'accès (1-12h), de la vitesse d'administration et de la dose sur la consommation de drogue. De manière intéressante, Wee et coll. (2007)²¹⁶ ont démontré que les rats s'autoadministrent de la cocaïne pour atteindre un plafond d'intoxication donnée. Ainsi, plus la dose diminue, plus les animaux prendront d'infusions afin d'atteindre et de se maintenir à ce plafond²¹⁶.

Par contre, un ratio fixe de renforcement ne semble pas être sensible pour détecter les *changements* dans les propriétés renforçantes qui pourraient être présents entre différentes vitesses d'administration²²¹. Afin de mesurer ces *changements*, le ratio progressif de renforcement est plus approprié. Il prévoit qu'un nombre exponentiellement plus élevé de réponses pour chaque renforcement doit être fourni par

l'animal, jusqu'à ce qu'il cesse de travail pour obtenir la drogue, atteignant son "point de rupture". Le point de rupture étant une mesure de la motivation de l'animal pour la drogue²²². Par conséquent, le ratio progressif est un excellent outil afin d'évaluer la motivation et l'effort qu'un animal est prêt à investir afin d'obtenir la drogue suivant son exposition à des infusions de cocaïne injectées lentement ou rapidement²²².

Ainsi, la technique d'auto-administration est un outil intéressant afin d'étudier pourquoi l'augmentation de la vitesse d'administration de la cocaïne favorise le développement de la toxicomanie. Fondamentalement, la technique d'auto-administration jumelé à une vitesse d'administration rapide mettent en lumière les symptômes clés de la toxicomanie en poussant les rats vers une toxicomanie plus ancrée.

5.2 Limites de l'autoadministration

Même si l'auto-administration est une technique pratique afin d'étudier les effets de la vitesse d'administration de la cocaïne sur la toxicomanie, elle a néanmoins certaines limites. D'abord, il s'agit d'une technique qui demande beaucoup de temps et d'argent puisque les expériences durent quelques mois et, durant ce temps, les animaux ont besoin d'une surveillance et d'un entretien constant. De plus, l'intégrité des cathéters est problématique puisqu'ils s'obstruent souvent avant la fin de l'expérience causant une attrition élevée. Cependant, ces implants semblent de plus en plus durables de nos jours.²⁰⁸ Il est aussi important de noter ici qu'il s'agit d'un modèle qui ne reproduit que les symptômes de la toxicomanie et que cela ne peut pas, par définition, être compris comme une reproduction exacte de maladie humaine.

5.3 Préférence de place conditionnée

Une autre méthode permet d'évaluer l'effet récompensant d'une drogue en l'associant à un environnement (place) donné. Dans ce modèle, les animaux sont exposés à deux environnements distincts par leurs stimuli visuels, tactiles ou par leurs odeurs²²³. Durant plusieurs jours, les animaux reçoivent de la drogue dans un environnement tandis qu'ils reçoivent une solution saline dans l'autre²²³. Ainsi, les propriétés récompensantes de la

drogue deviennent associées à un des environnements. On permet ensuite aux animaux, afin de mesurer leur comportement de recherche de drogue, de choisir librement le temps qu'il passe dans l'un ou l'autre des environnements²²³. Les animaux préfèrent l'environnement où la récompense a été administrée et y passe conséquemment plus de temps^{19,223}. À l'inverse, si la drogue a des propriétés aversives, l'animal passera plus de temps dans l'environnement associé à la solution saline²²³.

5.4 Limites de la préférence de place conditionnée

Néanmoins, certaines drogues comme le pentobarbital et la phencyclidine (PCP), qui sont pourtant autoadministrés par les animaux, causent une aversion à l'environnement auquel ils sont associés²²³. Il n'est donc pas certain que l'évaluation des effets des drogues évalués par cette méthode soit équivalente à l'évaluation faite par une méthode d'auto-administration²²³. Cette technique est aussi limitée du fait que de la drogue administrée par l'expérimentateur ne semble pas mener à une sensibilisation comportementale et biochimique équivalente à celle produite par une auto-administration²²⁴. De manière évidente, ce modèle possède aussi une validité d'aspect limitée puisqu'il ne reproduit pas les comportements d'auto-administration présent chez le toxicomane.

6 L'effet de la vitesse d'administration et données récentes

6.1 Effets comportementaux de la vitesse d'administration

Comme mentionné plus tôt, il semble que les voies d'administration rapides augmentent les risques de développer une toxicomanie. L'administration par voies rapides de cocaïne ou d'héroïne augmente la sévérité de la toxicomanie²²⁵. Ainsi, la cocaïne qui est fumée sous forme de crack est plus addictive que la cocaïne prise^{52,226}. Néanmoins, la question demeure entière: pourquoi une vitesse d'administration rapide promeut-elle la toxicomanie?

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces observations. Premièrement, il a été démontré que l'entrée plus rapide de drogue dans l'organisme mène aussi à une plus grande euphorie subjective²²⁷. En effet, les sujets humains rapportent des effets subjectifs plaisants supérieurs lorsque l'héroïne²²⁸, le méthylphénidate²²⁹ ou la cocaïne²³⁰ sont injectés par voie intraveineuse. Néanmoins, comme mentionné plus tôt, il ne semble pas que le niveau d'euphorie puisse expliquer entièrement le niveau subséquent de désir pour la drogue ou la motivation à s'autoadministrer de la drogue^{7,82}. Deuxièmement, le modèle de renforcement positif précédemment décrit a aussi été invoqué pour expliquer les différences dans le développement de la toxicomanie associé à la prise de drogue par des voies rapides ou plus lentes. En effet, une expérience d'auto-administration menée sur des singes rhésus démontre qu'une vitesse d'administration rapide serait plus renforçante puisque les primates appuient plus souvent sur le levier pour obtenir de la cocaïne lorsque la vitesse d'administration est rapide (5 s vs 200 s)²³¹. Par contre, cette expérience, comme d'autres menées sur la cocaïne^{232,233}, impliquait un nombre de sujets et un intervalle de doses limités⁸¹. De plus, l'expérience était menée uniquement en ratio de renforcement fixe alors que, comme mentionné plus tôt, un ratio progressif est plus approprié pour mesurer le changement dans les propriétés renforçantes des drogues²²¹. Finalement, il a été démontré qu'augmenter la vitesse d'administration potentialiserait la capacité des drogues à induire une sensibilisation psychomotrice^{81,234-236}

6.2 Effets neurobiologiques de la vitesse d'administration

Les vitesses d'injections de 5 s et de 90 s reproduisent bien celles rapportées par les toxicomanes²³⁷, les différences pharmacocinétiques entre la consommation prise et fumée et la variation du plaisir subjectif²³⁸ tout en ne modifiant pas la concentration maximale de cocaïne atteinte au cerveau²³⁴. La vitesse d'administration peut influencer la cinétique de la cocaïne. Par exemple, comparé à la voie intranasale, fumer ou s'injecter de la cocaïne mène à une augmentation plus rapide des taux de cocaïne dans le plasma qui demeure subséquentement aussi plus élevé^{239,240}. De plus, il semble que la vitesse d'administration de la cocaïne joue un rôle dans la cinétique et la dynamique

dopaminergique. En effet, l'administration intraveineuse (rapide) mais pas l'administration intrapéritonéale (plus lente) de cocaïne augmente l'utilisation du glucose dans les structures limbique comme le NAc et au sein du cortex préfrontal médian²⁴¹. De plus, augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne cause de plus grandes et plus rapides modifications dans l'activité métabolique de la VTA et du NAc²³⁹.

Aussi, augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne (5-6 s vs 100-150s) change l'évolution dans le temps, mais pas le niveau maximal (déplacement vers la gauche) de la dopamine dans le striatum²⁴², d'occupation du DAT^{243,244}, la concentration modélisée de cocaïne dans le cerveau²³⁴ et ceci sans augmentation significative de la demi-vie de la dopamine^{81,234}. Nous savons aussi qu'augmenter la vitesse d'administration (5 vs 100 s) lors d'une injection aiguë de cocaïne et de nicotine mène à une augmentation de l'expression de l'ARNm de *c-fos* et *arc*²³⁵, mais ne modifient pas les flux de dopamine ou de glutamate dans le striatum dorsal²⁴². Ces gènes précoces sont d'ailleurs impliqués dans les premières phases de la plasticité associée à la toxicomanie tel que la sensibilisation^{81,245,246}, suggérant qu'une vitesse d'administration rapide faciliterait ces modifications neurobiologiques.

6.3 L'influence du temps d'accès

Des études rapportent que varier la vitesse d'administration de la cocaïne entre 5 et 100 s chez le rat n'avait pas d'effet, lorsque l'accès à la drogue est limité (<3h), ni sur (1) l'apprentissage de la tâche d'auto-administration²⁴⁷ (2) sur la fréquence des injections en ratio fixe de renforcement²⁴⁸ (3) sur le point de rupture atteint en ratio progressif de renforcement (4) ou dans dans le rétablissement d'un comportement de recherche de drogue suivant une période de sevrage²⁴⁹.

Il a été suggéré qu'un accès prolongé (LgA; >3h) serait un meilleur modèle pour l'étude de la toxicomanie puisqu'il résulte en une escalade graduelle de la consommation²⁵⁰⁻²⁵², un déplacement vers le haut de la courbe dose-réponse de la cocaïne²⁴⁹, un comportement de recherche de drogue malgré les conséquences négatives^{218,253}, une plus grande motivation pour la drogue^{254,255}, une consommation aiguë erratique^{250,256-258}

et un risque plus élevé de rechute^{250,252,259}.

Effectivement, il a été démontré qu'une augmentation de la prise de cocaïne se produit uniquement lorsque l'accès à la drogue est prolongé²¹⁶ et non durant de courtes périodes d'accès ^{216,250}. Des observations faites chez le rat par Wee et coll. (2006)²¹⁶ ont montré que, lorsque les animaux avaient un accès prolongé à la cocaïne durant 12 h, 50 % des animaux mourraient des suites de leur consommation. D'ailleurs, des rats ou des singes rhésus ayant un accès illimité à la cocaïne développent un comportement d'auto-administration irrégulier menant dans tous les cas à la mort des sujets en deçà de 30 jours²⁵⁶. Ces observations se rapprochent de la perte du contrôle de la consommation qu'il est possible d'observer dans la toxicomanie chez l'humain. Le temps d'accès à la drogue a aussi une influence sur la consommation suite à une longue période de sevrage. En effet, des animaux ayant eu accès à de la drogue en accès limité n'augmentent pas leur consommation de drogue après un sevrage. À l'inverse, ceux ayant eu accès à la cocaïne durant un accès prolongé montrent une augmentation de leur consommation de cocaïne suivant les périodes de sevrage²⁵⁰.

De plus, les rats s'autoadministrant de la cocaïne injectée rapidement (5s vs 90s) augmentent significativement leur consommation lorsque l'accès est prolongé (6h)^{217,260}. D'ailleurs, suite à une période de sevrage de 45 jours, uniquement les rats ayant accès à la cocaïne injectée en 5 s, rétablissent un comportement de recherche de drogue²¹⁷. Grâce au ratio progressif, il a été démontré qu'augmenter la vitesse d'administration durant un accès limité n'a pas d'effet sur la motivation pour la cocaïne²⁴⁹ alors qu'augmenter la vitesse d'administration durant un accès prolongé mène subséquemment à une plus grande motivation pour la cocaïne²⁶⁰.

7. Hypothèse soutenue et objectifs de l'étude

Nous savons que la vitesse d'administration, c'est-à-dire la vitesse à laquelle la drogue pénètre dans l'organisme, joue un rôle dans l'apparition de la toxicomanie. En effet, augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne (fumer du crack ou injection intraveineuse de cocaïne-HCl vs cocaïne-HCl prise) accroît les risques de développer une toxicomanie qui sera subséquemment plus sévère⁵². D'ailleurs, les utilisateurs qui s'injectent de la cocaïne ou qui fument du crack (i.e. qui utilisent des voies d'administration rapides) sont plus susceptibles d'éprouver de plus grands problèmes psychologiques, interpersonnels et financiers^{52,261,262}. De manière inquiétante, la cocaïne semble d'ailleurs être de plus en plus consommée par ces voies d'administration rapides dans la métropole montréalaise^{263,264}. Cependant, les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent ces observations restent méconnus. L'hypothèse que nous évaluons est que l'augmentation de la vitesse d'administration accroît, lors d'un accès prolongé à la drogue, la drogue consommée ainsi que la motivation pour obtenir de la drogue en modifiant les circuits neuronaux. En effet, durant l'accès prolongé, augmenter la vitesse d'administration mène à une augmentation de la consommation de drogue^{217,260} et à une plus grande vulnérabilité à la rechute²¹⁷. Nous avons aussi démontré récemment que suite à plusieurs sessions d'accès prolongé, les animaux ayant consommé de la cocaïne injectée en 5s démontrent une plus grande motivation pour la cocaïne²⁶⁰.

Nous nous questionnons maintenant sur les facteurs qui mènent ces animaux à exprimer une motivation exacerbée pour la drogue. *A priori*, trois facteurs semblent impliqués. Premièrement, des modifications neurobiologiques causées par l'exposition à des quantités supérieures de drogue durant l'accès prolongé^{217,260} pourraient expliquer que les animaux recevant la drogue rapidement (5-45 vs 90 s) démontrent une motivation plus grande pour la drogue. En effet, après 10-17 sessions de LgA, les rats s'autoadministrant des injections rapides de cocaïne (5s) ont montré une diminution significative de l'ARNmessenger du récepteur D2 et de sa protéine dans le cortex préfrontal médian et orbital²⁶⁵. De plus, suivant cette exposition prolongée à la cocaïne

les rats ont montré, au niveau du cortex préfrontal médian, une diminution de leur fonction glutamatergique (réponse glutamatergique à l'auto-administration et les niveaux basales de glutamate)²⁰⁴, ainsi que des protéines réticulaires (Homer 1b/1c) des récepteurs mGluR1 et mGluR5^{230,231}. Deuxièmement, cette motivation excessive pour la drogue pourrait être due aux effets d'un entraînement opérant étendu. En effet, les animaux qui s'autoadministrent la drogue rapidement (5-45 vs 90 s) durant des périodes d'accès prolongé vont significativement plus insérer leur museau (*nose-poke*)²¹⁷ ou appuyer sur le levier²⁶⁰ afin d'obtenir de la drogue de sorte que le comportement opérant en deviendrait plus ancré. De plus, un entraînement opérant intensif peut promouvoir la transition d'une réponse opérante, qui est d'abord orientée vers un but, vers une réponse habituelle et moins sensible à la valeur de la récompense^{208,268-271}. Troisièmement, cette motivation excessive pour la drogue peut être attribuée au fait que, indépendamment de la quantité de drogue consommée ou de l'étendue de l'entraînement opérant, la prise de drogue injectée rapidement active et modifie plus facilement les circuits qui régissent la motivation pour la drogue⁸¹.

L'objectif de notre étude était donc de déterminer distinctivement l'influence de la quantité de cocaïne consommée et de l'entraînement opérant sur la motivation de rats ayant été exposés à des injections rapides ou plus lentes de cocaïne. Pour ce faire, nous avons utilisé un ratio de renforcement progressif afin de comparer la motivation de rats ayant eu un accès limité (1h/session) ou prolongé (6h/session) à des injections intraveineuses de cocaïne disponibles en 5 ou 90s. Considérant les données existantes^{217,247,248,260,272}, nous croyons que lorsque l'accès est limité, les niveaux d'entraînement opérant et la quantité de drogue consommée seront la même entre les groupes 5 et 90s. Ceci nous permettra conséquemment d'avoir deux groupes qui ne différeront que par la vitesse à laquelle ils auront reçu la drogue.

Article

NEITHER THE LEVEL OF OPERANT TRAINING NOR COCAINE INTAKE CAN FULLY EXPLAIN WHY RAPID INTRAVENOUS COCAINE INJECTIONS LEAD TO GREATER MOTIVATION FOR THE DRUG

Karim Bouayad-Gervais¹, Ellie-Anna Minogianis¹ and Anne-Noël Samaha^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Faculté de médecine, Université de Montréal, ²CNS Research Group, Faculté de médecine, Université de Montréal

Corresponding author

Anne-Noël Samaha, Ph.D
Department of pharmacology, Faculté de médecine
Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central
C.P. 6128, Succursale Centre-Ville
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
Tel: 514-343-6111 ext. 32788
Fax: 514-343-2291

Keywords: Addiction; Cocaine; Progressive ratio; Intravenous self-administration; Speed of drug delivery

Acknowledgments:

This research was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (<http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/193.html>) to ANS (Grant No. 97841), a salary award to ANS (Grant No. 16193) and a Masters fellowship to KBG (Grant No. 25237) from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (<http://www.frsq.gouv.qc.ca/en/index.shtml>) and an infrastructure grant from the Canada Foundation for Innovation (<http://www.innovation.ca/en>) to ANS (Grant No. 24326).

Contribution des coauteurs

Comme premier auteur j'ai effectué une partie des chirurgies et l'ensemble des manipulations expérimentales subséquentes. J'ai aussi effectué l'analyse statistique complète de ces données et les ai interprété avec l'aide de la Dre. Anne-Noël Samaha. Celle-ci a aussi contribué grandement à la révision de ce papier. Ellie-Anna Minogianis a mis au point et m'a introduit au protocole expérimental et a effectué de nombreuses chirurgies.

Accord des coauteurs

1) Identification de l'étudiant et du programme

Karim Bouayad-Gervais

Maîtrise en pharmacologie option neuropharmacologie

Département de pharmacologie, Faculté de médecine

2) Description de l'article

Karim Bouayad-Gervais, Ellie-Anna Minogianis et Anne-Noël Samaha

NEITHER THE LEVEL OF OPERANT TRAINING NOR COCAINE INTAKE CAN FULLY EXPLAIN WHY RAPID INTRAVENOUS COCAINE INJECTIONS LEAD TO GREATER MOTIVATION FOR THE DRUG

L'article sera soumis à Psychopharmacology.

3) Déclaration des coauteurs

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour Karim Bouayad-Gervais inclut cet article dans son mémoire de maîtrise, qui a pour titre *NEITHER THE LEVEL OF OPERANT TRAINING NOR COCAINE INTAKE CAN FULLY EXPLAIN WHY RAPID INTRAVENOUS COCAINE INJECTIONS LEAD TO GREATER MOTIVATION FOR THE DRUG.*

Ellie-Anna Minogianis

Date

Anne-Noël Samaha

Date

Abstract

Routes of administration that result in the rapid delivery of cocaine to the brain are thought to increase the probability of becoming addicted. Animal studies modelling this effect show that rats given extended access to rapid intravenous cocaine injections (delivered over 5 versus 90 seconds) self-administer more drug, acquire more extensive operant training histories and are subsequently more motivated to obtain cocaine. The question now regards how the self-administration of rapidly delivered cocaine increases the motivation to take the drug. This effect could result from extended exposure to large amounts of cocaine and/or the persistent effects of extensive operant training. In addition, increasing the speed of cocaine delivery modifies brain reward and motivation circuits, and this could promote excessive motivation for the drug. Here we sought to determine the contributions of drug exposure and operant training to the ability of rapidly delivered cocaine to increase motivation for the drug. Rats self-administered cocaine delivered over 5 or 90 seconds during limited (1h/session) or extended (6h/session) sessions, under fixed ratio. The motivation for cocaine was then assessed under progressive ratio (PR). Rats in the 5-second extended access group (versus 90-second group) took more drug, acquired more operant training and self-administered more cocaine under PR. Regardless of access conditions, animals receiving drug rapidly were more motivated to work for cocaine. The amount of cocaine intake or operant training prior to PR testing was positively correlated with drug intake under PR in some of the groups. However, the group given extended access to rapid cocaine injections showed increased motivation to self-administer the drug that was not predicted by cocaine exposure or operant training. These findings suggest that rapidly delivered cocaine might facilitate addiction in part by promoting forms of neural plasticity that lead to pathological motivation for drug.

Introduction

The faster a drug of abuse reaches the brain, the greater is the risk for developing addiction. For example, routes of cocaine administration that result in a rapid onset of drug effects (e.g., smoking or intravenous (i.v.) injection vs. the intranasal route) are associated with a greater loss of control over cocaine intake¹, greater abuse liability, greater propensity for drug addiction²⁻⁵ and a more rapid progression of addiction⁶. Different routes of drug administration can differ in how much but also in *how fast* drug is delivered to the brain. For example, compared to intranasal use, smoking or injecting cocaine i.v. is associated with a greater achieved cocaine concentration in plasma but also a more rapid rise in plasma drug levels^{7,8}. Independent from achieved dose, the *rate of rise* of drug levels in the brain can modulate several neurobiological and behavioural responses that are linked to addiction. Animal studies on this issue have modelled variations in the rate of rise of drug levels by varying the speed of i.v. drug delivery between 5 and 100 seconds (s)^{7,9-13}. Increasing the speed of cocaine delivery over this range leads to variations in the rates of rise of brain cocaine concentrations⁹, dopamine levels in the striatum¹⁴ and dopamine transporter occupancy in the nucleus accumbens¹¹, but peak levels of these same responses are held constant. As such, varying the speed of i.v. drug injection between 5 and 100 s allows for the dissociation of effects attributable to the effective dose achieved versus effects attributable to the temporal dynamics of drug delivery. Using this range of injection speeds, it has been shown that increasing the speed of i.v. cocaine or nicotine delivery produces greater expression of mRNA for the immediate early genes *c-fos* and *arc* in mesocorticolimbic structures^{12,13}, as well as greater and more immediate changes in metabolic activity in the ventral tegmental area and nucleus accumbens¹⁵.

Variations in the speed of drug delivery also determine the behavioural effects of drugs. For example, rats more readily develop psychomotor sensitization to i.v. cocaine^{9,12} and nicotine¹³ when these drugs are delivered rapidly (3-16 s versus 34-100 s). Rapid drug injections also promote more compulsive patterns of drug seeking and taking behaviour in

animals. Indeed, when access to cocaine is extended (6 h/session) increasing the speed of i.v. drug delivery (5 or 45 vs 90 s) leads to greater cocaine intake, and a more persistent vulnerability to relapse¹⁶. We have recently shown that in addition to these effects, rats given extended access (6 h/session) to rapid cocaine infusions (5 vs. 90 s) subsequently take more drug under a progressive ratio (PR) schedule of reinforcement, and do so across a range of cocaine doses and i.v. delivery speeds during PR testing¹⁷. These results indicate that a history of chronic intake of rapidly delivered cocaine promotes excessive motivation for the drug (see also Liu et al., 2005¹⁸).

The question now regards why the intake of rapidly delivered cocaine leads to more robust motivation to take the drug. At least three factors could be involved. First, enhanced motivation for cocaine could be due to cellular plasticity induced by extended exposure to large amounts of the drug. Indeed, rats that are given extended access to rapid cocaine infusions (delivered i.v. over 5-45 s vs. 90 s) self-administer significantly more of the drug^{16,17}. Second, enhanced motivation for cocaine could be attributed to persistent effects of extensive operant training. Rats that are given extended access to rapid cocaine infusions (delivered i.v. over 5-45 vs. 90 s) will lever-press¹⁷ or nose-poke¹⁶ significantly more for the drug during each self-administration session, such that these animals receive a higher level of operant training. Extensive operant responding for drug can promote the transition from operant responding that is goal (drug)-directed to operant responding that is habit-based and less sensitive to the value of the reward^{15,19-22}. Third, enhanced motivation for cocaine could be due to the fact that—independently of any differences in extent of operant training or drug intake—the intake of rapidly delivered cocaine more readily engages and modifies the brain circuits that regulate motivation for the drug.

Our objective here was to determine the extent to which cocaine intake and the level of operant responding can predict the subsequent motivation for cocaine in rats that have self-administered rapid versus more sustained cocaine infusions. To this end, we used the PR procedure to compare the motivation for cocaine in rats that had limited (1 h/session) or extended (6 h/session) access to i.v. injections of cocaine delivered either over 5 or 90 s. Based on prior work^{16,17,10,18,23}, we predicted that when access to cocaine was limited, drug intake and the level of operant responding would not differ between the 5 and 90 s groups, thus providing us with two experimental groups that would differ only in the speed of the cocaine injections they self-administered.

Materials and Methods

Subjects and housing

Male Wistar rats (Charles River Laboratories, St-Constant, QC) weighing between 200-250 g upon arrival were housed individually on a 12h/12 h dark/light cycle (lights off at 8:00 A.M.). All experiments were conducted during the dark phase of the circadian cycle. Water was available *ad libitum* and except where noted, food was restricted to 25 g of standard rat food chow per day, given in the home cage 1h after testing. The animal ethics committee of the Université de Montréal approved all procedures.

Self-administration apparatus

Training and behavioral testing occurred in standard operant chambers (MED Associates Inc.; St Albans, VT, USA) located in a different room than the rats' home cages. Each chamber was located inside a ventilated and sound-attenuating cabinet. Each cage was equipped with two retractable levers. A white cue light was located above each lever. A white house light was located on the opposite wall. The floor of the chamber consisted of a stainless steel grid with sawdust bedding underneath. Chambers were controlled by a personal computer (Intel® Core™ 2DUO CPU E7200 @ 2.53 GHz, 492 Mo RAM) running MED-PC version IV software (MED Associates).

Drug infusions were delivered via a 20 mL syringe filled with a 0.9% saline-cocaine solution and placed on top of a PHM-100 syringe pump (MED Associates) located within each sound-attenuating cabinet. Different syringe pump motors were used to vary the speed of cocaine delivery. 3.33 RPM motors were used to deliver cocaine over 5 or 10 seconds and 0.1 RPM motors were used to deliver cocaine over 90 s. Tygon microbore tubing linked each syringe to a liquid swivel (Lomir, Notre-Dame-de-l'Île-Perrot, QC) mounted on a counterbalanced arm. Before each test session, each rat's catheter was attached to the liquid swivel with a length of Tygon microbore tubing protected by a flexible steel sheath.

Food training

Figure 1 illustrates the sequence of experimental training and testing. Rats first underwent operant food training for 2 sessions (1 session/day). During each session, the house light was turned on and rats could press the left (active) lever to obtain a 45 mg banana-flavoured food pellet (Grain-based Dustless Precision Pellets; Cedarlane Laboratories LTD, Burlington, ON) under a fixed ratio 1 schedule (FR1) of reinforcement. Pressing on the right (inactive) lever

had no programmed consequences. Sessions ended after a maximum of 100 pellets or 30 min. Animals that failed to acquire the operant task after 2 sessions underwent overnight food training where they could lever press for a maximum of 300 pellets during 15 h. During food training, animals received 15 g of standard rat food chow in their home cage.

Jugular catheter implantation

3-10 days following the end of food training, rats were anaesthetized with isoflurane (5% for induction, 2-4% for maintenance), and homemade catheters were implanted into the jugular vein. Catheters consisted of a 15.5 cm-length of silastic tubing (VWR, Town of Mount-Royal, QC; ID = 0.51 mm, OD = 0.94 mm) with a small silicone (Polyone, St-Rémi, QC) bubble deposited at 1.7 cm and another at 3.3 cm from the tubing tip. A plastic cannulae (Plastics One, HRS Scientific, Montreal, QC) measuring 11 mm and bent at a 135° angle was inserted into the other end of the silastic tubing. The cannula was inserted into a P20 pipet tip cut at 1 cm that was mounted on a circular piece (2 cm diameter) of monofilament polypropylene Mesh (Bard Canada, Mississauga, ON) with dental cement (HRS Scientific, Montreal, QC). During surgery, two incisions 2 cm apart were made between each rat's scapulae. The catheter was inserted into one incision and the backport was made to exit from the other incision. The catheter tubing was tunnelled subcutaneously under the rat's right fore paw and inserted into the right jugular vein. One of the silicone bubbles on the tubing was used to tie the tubing to the jugular vein with suturing thread and the other bubble was used to anchor the tubing to the rat's chest muscle. Rats received an intramuscular injection of 0.3 ml of Derapen (300mg/ml, penicillin), and a subcutaneous injection of 5 mg/kg Carprofen (Rimadyl®, 0.03 ml of a 50 mg/ml solution) (both from CDMV, St-Hyacinthe, QC). Starting on the surgery day and for the duration of the experiment, catheters were flushed with 0.1 ml of saline or 0.1 ml of saline containing 0.2 mg/ml of heparin (Sigma-Aldrich Inc., Oakville, ON), on alternate days.

Cocaine self-administration training

Rats were allowed to recover from surgery for 7-10 days before cocaine self-administration training. During this time, Baytril (enrofloxacin 20mg/kg, CDMV, St-Hyacinthe, QC) was added to their drinking water. Self-administration training occurred in daily 1-h sessions 7 days a week. Throughout the experiment, sessions started at approximately 11 AM to reduce the influence of circadian rhythms on self-administration performance. Before each test session, catheters were flushed with 0.1 ml of 0.9% saline and rats were tethered to the infusion apparatus. Rats were trained to press a lever for cocaine hydrochloride infusions

(0.25 mg/kg/infusion; Medisca Pharmaceutique, Ville Saint-Laurent, QC) under an FR1 schedule of reinforcement, where each infusion was delivered over 5 s and followed by a 20-s timeout period. Presses on an inactive lever were also tabulated but had no programmed consequences. Cocaine was prepared in a 0.9% sterile saline solution and the unit dose was adjusted according to the rats' average body weight every 7 days. Once rats met minimum training criteria (5 or more injections/session taken at regular intervals) for 2 consecutive days, the response requirement was increased to FR2. Once training criteria were met again, the timeout period was extended to 65 s and finally to 85 s. An 85-s timeout period ensured that the projected experimental groups (rats self-administering cocaine infusions over 5 vs 90 s) could take the same number of infusions in a session of fixed duration.

The influence of the rate of drug delivery on cocaine self-administration under short and long access conditions

After acquiring stable cocaine self-administration behaviour under FR2 conditions, rats were assigned to one of 2 groups such that average drug intake, extent of operant training, days spent in training and inactive lever presses on the last 2 days of training were comparable across groups. All rats initially self-administered cocaine during short access sessions (ShA; 1h/session) for 3 days. One group received cocaine infusions delivered over 5 s with an 85-s timeout period and the other group received infusions delivered over 90 s with no timeout period. For the next 10 sessions, each group was further divided in two and allowed to self-administer cocaine during ShA or long access sessions (LgA; 6h/session). Thus, four groups were generated; 5s-ShA, 90s-ShA, 5s-LgA and 90s-LgA.

Following 10 ShA or LgA sessions, rats remained in their home cages for 4-5 days. During this period, catheter patency was assessed by intravenous infusion of a sodium thiopental/sterile water solution (0.2 mL of a 20 mg/mL solution, Vétoquinol, Lavaltrie, QC). Rats that failed to become ataxic within 5 s were removed from the study.

Progressive ratio schedule of reinforcement

In order to assess motivation for cocaine, all rats were given access to cocaine under a PR schedule of reinforcement for two days. Under PR conditions, the number of lever presses required to obtain cocaine increased exponentially with each successive infusion, according to the following equation (Response ratio = $[5e^{(\text{injection number} \times 0.2)}] - 5$)²⁴. Sessions ended after a maximum of 5 h or when an hour elapsed since the last infusion. The last ratio achieved, known as the “breakpoint”, was used as an index of the motivation for cocaine²⁴. Cocaine

infusions were delivered over 10 s for all rats. Breakpoints for cocaine were assessed at 0.25mg/kg/infusion. At the end of PR testing, catheter patency was again assessed as described above.

Statistics

Statistical analysis were conducted using either Graphpad Prism v.4 or 6 or IBM® SPSS® Statistics 20. One-way ANOVA was used to assess group differences in the number of infusions during the three ShA sessions. Repeated measures two-way ANOVA was used to assess the effects of Infusion duration and Infusion duration X session interaction effects during the 10 ShA or LgA sessions. Significant group effects were analysed further using the Sidak post-hoc test to compare individual days across groups. Significant interaction effects were analysed further for escalation using a simple contrast with the first category as reference. Breakpoints under PR conditions were analysed using unpaired *t*-tests, one-tailed for LgA groups and two-tailed for ShA groups. Cumulative cocaine intake and cumulative active lever presses were analysed using two-tailed unpaired *t*-tests. Pearson R correlation was used for all correlations. A *p*-value below 0.05 was considered significant.

Results

The influence of the rate of drug delivery on cocaine self-administration under short and long access conditions

During the 3 baseline ShA sessions, the speed of cocaine delivery had no effect on the number of self-administered infusions (data not shown). Figure 2 illustrates the average number of self-administered cocaine infusions as a function of the speed of cocaine delivery, under ShA (A) and LgA (B) conditions. In animals self-administering cocaine under either ShA (A) or LgA (B) conditions, increasing the speed of i.v. drug delivery increases drug intake (A, $F(1,24) = 13.32$; B, $F(1,23) = 30.60$; P 's < 0.01). *Post hoc* comparisons confirmed that under ShA conditions (A), the 5s-group took more drug than the 90s-group on Days 5-7 and Days 10-13 (All P 's < 0.05). Under LgA conditions (B), the 5s-group took more drug than the 90s-group from Day 2 onwards (All P 's < 0.05). In addition, under LgA conditions (B), the self-administration of cocaine injections delivered over 5 but not 90 s led to an escalation in drug intake over time (Group x Time Interaction, $F(9,207)=4.91$, $p<0.0001$). Additional *post-hoc* comparisons showed that the 5s-LgA rats began to increase their drug intake on the 2nd LgA session (relative to the first LgA session), and that this increase persisted until the end of testing (all $p<0,05$).

Cumulative cocaine intake and extent of operant training

Figure 3 illustrates cumulative cocaine intake (A; the sum of all cocaine injections self-administered prior to the PR phase of testing multiplied by 0.25 mg/kg) and extent of operant training (B; the sum of all active lever presses prior to the PR phase of testing) in the four experimental groups. Increasing the speed of cocaine delivery increased both cumulative cocaine intake (A; $t(23) = 5.07$, $p<0.001$) and extent of operant training (B; $t(23) = 3.02$, $p<0.01$) only in rats given long access sessions. There was no difference in either cumulative cocaine intake or extent of operant training between the ShA groups (all P 's > 0.05). Since those last data take into account operant responses and cocaine intake during acquisition, which were slightly but not significantly greater in the projected 90s-ShA group (drug intake (mg/kg \pm SEM), projected-5s-ShA = 44 ± 6 ; projected-90s-ShA = 51 ± 9 operant training (lever presses \pm SEM): projected-5s-ShA = 513 ± 75 , projected-90s-ShA = 590 ± 75), the sum blunt the differences in cocaine intake and operant training observed during the multiple (10) short access sessions. But, interestingly, this procedure allowed us to dissociate the history of operant training and cocaine intake from the effect of the speed of delivery.

Progressive ratio schedule of reinforcement

As illustrated in Figure 4, rats with a history of self-administering rapid cocaine injections during either long ($t(23) = 1.81, p < 0.05$) or short ($t(24) = 2.257, p < 0.05$) access sessions take more drug under a PR schedule of reinforcement.

Correlations between cumulative cocaine intake or extent of operant training and responding under progressive ratio

Figure 5 shows correlations between average number of infusions earned under PR conditions and either cumulative cocaine intake (A) or cumulative active lever presses (B). Cumulative cocaine intake positively correlated with infusions earned under PR only in the 90s-LgA group (A; $R^2 = 0.470, p < 0.05$). Cumulative active lever presses positively correlated with infusions earned under PR in all groups with the exception of the 5s-LgA group (B; 90s-LgA, $R^2 = 0.406$; 5s-ShA, $R^2 = 0.391$; 90s-ShA, $R^2 = 0.377$; All P 's < 0.05).

Discussion

Routes of administration that result in the rapid delivery of drug to the brain are associated with increased odds of becoming addicted¹⁻⁶. This is one reason, for example, why smoking crack cocaine which allows the drug to reach the brain very rapidly, is more addictive than snorting cocaine hydrochloride salt^{2, 3}. In recent work, we examined the hypothesis that increasing the speed of intravenous cocaine delivery would lead to greater motivation to take the drug. We found that rats given extended access to rapid cocaine infusions (delivered intravenously over 5 versus 90 seconds) took more drug, and subsequently worked harder to obtain cocaine under a progressive ratio (PR) schedule of reinforcement, suggesting that they have developed excessive motivation for the drug¹⁷. Our objective here was to determine whether the rapid delivery of cocaine leads to greater motivation for drug because it promotes increased cocaine intake and/or more extensive operant training prior to PR testing. We report four main findings. First, consistent with previous work,¹⁶ our results show that rats given access to rapid cocaine infusions (delivered over 5 seconds) during 6-hour sessions take more drug and also escalate their drug consumption, while rats given extended access to slower cocaine infusions (90 seconds) show stable intake of smaller amounts of drug. Second and in apparent contrast to previous work^{10, 16-18, 23, 25}, rats given access to rapid cocaine infusions during 1-hour sessions also take more drug than rats given access to slower infusions. Third, regardless of whether access to cocaine is limited or extended, animals with a history of self-administering rapid cocaine infusions are subsequently willing to work harder to obtain the drug under PR conditions. Finally, the enhanced motivation for drug seen in animals that have self-administered rapid cocaine during extended sessions is not simply due to the fact that they have been exposed to more drug or more extensive operant training prior to PR testing.

When animals were given extended access to cocaine (LgA), rats self-administering rapid drug injections (delivered over 5 versus 90 seconds) took more cocaine and escalated their consumption. This is consistent with prior work^{17, 16}. Self-administration of cocaine during LgA sessions is known to promote a number of addiction-related symptoms including gradually escalating drug intake, an upward shift in the cocaine dose-response function and increased levels of reinstatement as compared to self-administration during short access sessions^{26, 27}. The escalation in the cocaine intake indicate that 5 s group might have been

sensitized to the incentive effects of the drug²⁸ since a rapid speed of delivery is associated with greater neurobiological impact on brain circuits associated with the development of sensitization¹³. On the other hand, drug intake in the 90 s group remained constant over time, suggesting that the drug is still reinforcing but that the rate of delivery is not sufficient to induce neurobiological changes associated with sensitization²⁹.

Similar to what was observed with extended access sessions, increasing the speed of i.v. cocaine delivery (5 versus 90 s) also led to greater drug intake in rats given limited access to the drug (1 h/session). This is in contrast to other findings^{10, 18, 23, 25}, where varying the speed of i.v. cocaine delivery during short access sessions is reported not to alter drug intake. One possible explanation for this difference could be that previous authors studied the effects of the speed of cocaine delivery in naive animals whereas our animals had been trained to self-administer cocaine prior to varying the speed of drug delivery. In addition, other studies¹⁶⁻¹⁸ have shown that following acquisition, increasing the speed of delivery during three limited access sessions has no effect on drug intake. This is consistent with our findings showing that there is no significant influence of the speed of delivery the acute reinforcing efficacy of cocaine, but that reinforcing efficacy increases progressively over test days. This is reminiscent of previous reports showing that increasing the speed of i.v. cocaine delivery (5, 25, 50 or 100 s) does not alter the acute psychomotor activating effects of the drug, but promotes the development of psychomotor sensitization with repeated cocaine exposure^{9, 12}.

Regardless of whether access to cocaine was limited or extended, animals with a history of self-administering rapid cocaine infusions are subsequently willing to expend greater physical effort to self-administer the drug under PR. Thus, chronic exposure to rapidly delivered cocaine leads to greater motivation to obtain the drug. There are several possible explanations for this effect. Cocaine was delivered over 10 seconds during PR testing. As such, the 5-second rats might have taken more cocaine than the 90-second rats during the PR tests because the interoceptive or other physiological effects of a 10-second cocaine injection might be experienced as being more familiar in the 5-second groups. However, we have shown previously that compared to 90-second rats, rats that have chronically self-administered 5-second cocaine injections take more cocaine under a PR schedule regardless of whether the drug is delivered over 5 or 90 second during the PR test¹⁷. Another potential explanation could be related to the fact that in our experiment, each self-administered infusion was accompanied with the illumination of a stimulus light, such that this light became

a cocaine associated-cue. Cues associated with drug consumption are known to contribute to the initiation, the persistence, the seeking and the relapse in drug addiction³⁰⁻³². Drug-associated cues are also known to elicit attention³³ and approach³⁴, and to act as conditioned reinforcers in their own right³⁵. Also, it has been shown that some rats are willing to work harder to self-administer cocaine infusions under PR when the drug is paired with a conditioned cue³⁶. As such, rats that self-administered drug over 5 s might have worked harder for cocaine infusions during the PR tests because they are more susceptible to the conditioned rewarding or reward-enhancing properties of cocaine-associated cues. Although this remains possible, we have shown recently that varying the speed of i.v. cocaine injection (5 or 90 seconds) has no influence on the conditioned rewarding value of cocaine-associated cues³⁷. Finally, the increased motivation for cocaine could also be attributed to the fact that in the 5-second groups, operant responding for cocaine was immediately reinforced, whereas in the 90-second groups cocaine reinforcement of behaviour was delayed. Indeed, animals tend to learn an operant behaviour more easily when the behaviour is immediately reinforced^{38, 39}. However, it is unlikely that this fully accounts for the effects seen here as increasing the speed of i.v. cocaine delivery (5-25 vs 75-100 s) has no effect on the acquisition of self-administration behaviour^{10, 23}.

Operant training - A stated objective of the present study was to determine the contributions of operant training to the ability of rapidly delivered cocaine to increase the motivation to self-administer the drug. Indeed, in rats given extended access to cocaine, the 5-second group acquired more extensive operant training compared to the 90-second group, as evidenced by significantly greater levels of lever pressing for cocaine during the LgA sessions prior to PR testing. Extensive operant training can promote the transition from cocaine self-administration behaviour that is goal-directed to self-administration behaviour that is habit-based and less sensitive to the value of the reward¹⁹⁻²¹. At first, when lever pressing is goal-directed, the behavior is mediated by the prelimbic PFC and the dorsomedial striatum but following extensive operant training, the behavior becomes habitual and is mediated by the infralimbic PFC and dorsolateral striatum⁴⁰⁻⁴². The dorsal striatum can be synergistically influenced by the effects of psychostimulants and extensive operant training^{43, 44}. Indeed, extensive operant training⁴⁵⁻⁴⁸ and cocaine intake^{44, 49-52} can each and synergistically^{43, 44} promote neurobiological changes in the dorsal striatum that are linked to habit formation. Our results suggest that rapidly delivered cocaine might increase the

motivation for the drug in part via an effect on operant training. Indeed, the extent of operant training predicted the motivation for cocaine in the 5s-ShA, 90s-ShA and 90s-LgA groups. However, our findings also indicate that operant training does not fully account for the effects of the speed of drug delivery on the motivation for cocaine. Indeed, several observations suggest that the extent of operant training is dissociable from self-administration behaviour under PR. For example, when given limited access to cocaine, the 5- and 90-second rats acquired similar operant training histories, but the 5-second rats evidenced greater motivation for cocaine under PR. Similarly, the 90s-LgA group had a more extensive operant training history than the 5s-ShA group, yet these two groups show similar motivation for cocaine during the PR tests (compare Figures 3b and 4). Finally, in the animals given extended access to rapidly delivered cocaine (5s-LgA), there was no significant correlation between the extent of operant training and self-administration under a PR schedule.

Drug exposure - An additional objective of the present study was to determine how the extent of drug exposure contributes to the effects of the speed of drug delivery on the motivation to self-administer cocaine. As shown here and by others^{16, 17}, increasing the speed of cocaine delivery under extended access conditions increases drug intake. This could explain the willingness of animals previously exposed to rapidly delivered cocaine to persevere in self-administering cocaine in spite of rising physical costs, as measured by the PR procedure. Indeed, the amount of cocaine consumed is linked to the subsequent motivation to self-administer the drug. For example, compared to rats given limited access to cocaine (1h/session), rats given extended access to the drug (6h) take much more cocaine and subsequently show greater motivation to take the drug^{53, 54}. However, greater cocaine intake is not always associated with greater motivation to self-administer the drug. For example, Morgan et al. (2006) showed, when all injections were delivered in 5 s, that animals with the most limited amount of cocaine exposure were also those who were willing to exert the greatest efforts to obtain cocaine⁵⁵. Of particular relevance to the present study, a recent report by Zimmer et al. (2012) shows that in predicting motivation for cocaine, the decisive factor appears to be repeated and rapidly spiking brain levels of the drug, rather than high, stable brain levels of cocaine⁵⁶. In addition, for the group that has been the most exposed to rapid injections, the 5s-LgA group, there was no correlation between cumulative cocaine intake and the motivation for cocaine.

The speed of drug delivery and the neurobiological impact of cocaine -

Our findings suggest that cumulative cocaine intake and extent of operant training might contribute to the effects of the speed of cocaine delivery on the motivation for the drug. However, the findings also demonstrate that these variables alone or together cannot fully explain why the intake of rapidly delivered cocaine promotes increased motivation to obtain the drug. One potential explanation could be related to the fact that exposure to rapidly delivered cocaine promotes changes in the brain that lead to excessive motivation for the drug. The rapid uptake of cocaine more readily induces neurobiological responses that are linked to incentive motivation for drug. For example, increasing the speed of i.v. cocaine delivery (5-6 versus 100-150 s) does not influence maximal levels of dopamine overflow in the striatum¹⁴, maximal dopamine transporter occupancy¹¹ or maximal cocaine concentrations in the brain⁹, but increasing the speed of i.v. cocaine delivery allows peak levels of all of these measures to be reached faster. Increasing the speed of cocaine delivery also potentiates the ability of cocaine to induce *c-fos* and *arc* in mesocorticolimbic regions¹² and increases metabolic activity assessed by local temperature changes in the nucleus accumbens and ventral tegmental area^{15, 57}. Also, we have recently shown that the density of D2 receptors in the caudate-putamen is decreased only in rats that have self-administered cocaine delivered over 90 (versus 5) seconds, and that striatal quinpirole-mediated $G\alpha_{i/o}$ -protein activation is increased to a greater extent in the 90- (versus 5-)second rats¹⁷.

In summary, the present results show that extended exposure to rapid i.v. cocaine injections increases the motivation to self-administer the drug, and that this effect is not fully accounted for by differences in cocaine intake or the extent of operant training. Thus, we suggest that drugs, routes of administration and formulations that allow drugs to reach the brain rapidly might facilitate the addiction process in part by altering brain circuits that modulate motivation. The challenge now is to identify the exact neurobiological mechanisms involved.

References

1. Gawin FH, Ellinwood EH. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *The New England journal of medicine* 1988;318(18):1173-1182.
2. Hatsukami DK, Fischman MW. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *Jama* Nov 20 1996;276(19):1580-1588.
3. Chen C-Y, Anthony J. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology* 2004;172(1):78-86.
4. O'Brien MS, Anthony JC. Risk of becoming cocaine dependent: epidemiological estimates for the United States, 2000-2001. *Neuropsychopharmacology* May 2005;30(5):1006-1018.
5. Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *Br J Psychiatry* May 1994;164(5):660-664.
6. Gorelick DA. Progression of dependence in male cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18(1):13-19.
7. Brown PL, Kiyatkin EA. Brain temperature change and movement activation induced by intravenous cocaine delivered at various injection speeds in rats. *Psychopharmacology* 2005;181(2):299-308.
8. Javaid JI, Fischman MW, Schuster CR, Dekirmenjian H, Davis JM. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science* Oct 13 1978;202(4364):227-228.
9. Samaha AN, Li Y, Robinson TE. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci* Apr 15 2002;22(8):3244-3250.

10. **Crombag HS, Ferrario CR, Robinson TE. The rate of intravenous cocaine or amphetamine delivery does not influence drug-taking and drug-seeking behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* Oct 2008;90(4):797-804.**
11. **Woolverton WL, Wang Z. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *Eur J Pharmacol* Feb 23 2004;486(3):251-257.**
12. **Samaha AN, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F, Robinson TE. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* Jul 14 2004;24(28):6362-6370.**
13. **Samaha AN, Yau WY, Yang P, Robinson TE. Rapid delivery of nicotine promotes behavioral sensitization and alters its neurobiological impact. *Biol Psychiatry* Feb 15 2005;57(4):351-360.**
14. **Ferrario CR, Shou M, Samaha AN, Watson CJ, Kennedy RT, Robinson TE. The rate of intravenous cocaine administration alters c-fos mRNA expression and the temporal dynamics of dopamine, but not glutamate, overflow in the striatum. *Brain Res* May 13 2008;1209:151-156.**
15. **Adams CD, Dickinson A. Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1981;33(2):109-121.**
16. **Wakabayashi KT, Weiss MJ, Pickup KN, Robinson TE. Rats markedly escalate their intake and show a persistent susceptibility to reinstatement only when cocaine is injected rapidly. *J Neurosci* Aug 25 2010;30(34):11346-11355.**
17. **Minogianis EA A-NS. The speed of cocaine delivery determines the subsequent motivation to self-administer the drug. In preparation: Université de Montréal; 2013.**
18. **Liu Y, Roberts DC, Morgan D. Sensitization of the reinforcing effects of self-administered cocaine in rats: effects of dose and intravenous injection speed. *Eur J Neurosci* Jul 2005;22(1):195-200.**

19. Baird TJ, Gauvin DV. Characterization of cocaine self-administration and pharmacokinetics as a function of time of day in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2000;65(2):289-299.
20. Keiflin R, Vouillac C, Cador M. Level of operant training rather than cocaine intake predicts level of reinstatement. *Psychopharmacology* 2008;197(2):247-261.
21. Miles FJ, Everitt BJ, Dickinson A. Oral cocaine seeking by rats: action or habit? *Behavioral neuroscience* 2003;117(5):927.
22. Adams CD. Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1982;34(2):77-98.
23. Pickens R, Dougherty J, Thompson T. Effects of volume and duration of infusion on cocaine reinforcement with concurrent activity recording. In: NAS-NRC, ed. *Minutes of the Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*. Washington, D.C.; 1969:5805-5811.
24. Richardson NR, Roberts DC. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods* May 1996;66(1):1-11.
25. Schindler CW, Panlilio LV, Thorndike EB. Effect of rate of delivery of intravenous cocaine on self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* Oct 2009;93(4):375-381.
26. Ahmed SH, Koob GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* Oct 9 1998;282(5387):298-300.
27. Roberts DCS, Brebner K, Vincler M, Lynch W. Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug and alcohol dependence* 2002;67(3):291-299.
28. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* Sep-Dec 1993;18(3):247-291.

29. Wakabayashi KT. *The Speed of Intravenous Cocaine Delivery Alters its Effect on the Brain and Drug-Taking Behavior: Implications for Addiction Liability*. Ann Arbor: Neuroscience, University of Michigan; 2010.
30. O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci* Jun 28 1992;654:400-415.
31. de Wit H, Stewart J. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;75(2):134-143.
32. Panlilio LV, Weiss SJ, Schindler CW. Cocaine self-administration increased by compounding discriminative stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* Jun 1996;125(3):202-208.
33. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend* Sep 1 2008;97(1-2):1-20.
34. Uslaner JM, Acerbo MJ, Jones SA, Robinson TE. The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res* May 15 2006;169(2):320-324.
35. Vanderschuren L, Di Ciano P, Everitt BJ. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci* 2005;25:8665-8670.
36. Saunders BT, Robinson TE. A cocaine cue acts as an incentive stimulus in some, but not others: implications for addiction. *Biological Psychiatry* 2010;67(8):730.
37. Samaha A-N, Minogianis E-A, Nachar W. Cues Paired with either Rapid or Slower Self-Administered Cocaine Injections Acquire Similar Conditioned Rewarding Properties. *PloS one* 2011;6(10):e26481.
38. Roberts WH. The effect of delayed feeding on white rats in a problem cage. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology* 1930;37:35-58.

39. Wolfe JB. The effect of delayed reward upon learning in the white rat. *Journal of Comparative Psychology* Feb. 1934 1934;17(1):1-21.
40. Killcross S, Coutureau E. Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cereb Cortex* Apr 2003;13(4):400-408.
41. Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience* Jan 2004;19(1):181-189.
42. Yin HH, Ostlund SB, Knowlton BJ, Balleine BW. The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience* 2005;22(2):513-523.
43. Willuhn I, Steiner H. Motor-skill learning-associated gene regulation in the striatum: effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(12):2669-2682.
44. Willuhn I, Sun W, Steiner H. Topography of cocaine - induced gene regulation in the rat striatum: relationship to cortical inputs and role of behavioural context. *European Journal of Neuroscience* 2003;17(5):1053-1066.
45. Barnes TD, Kubota Y, Hu D, Jin DZ, Graybiel AM. Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature* 2005;437(7062):1158-1161.
46. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM. Building neural representations of habits. *Science* 1999;286(5445):1745-1749.
47. Tang C, Pawlak AP, Prokopenko V, West MO. Changes in activity of the striatum during formation of a motor habit. *European Journal of Neuroscience* 2007;25(4):1212-1227.
48. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7(6):464-476.

49. Juan J C. Stimulant-induced adaptations in neostriatal matrix and striosome systems: Transiting from instrumental responding to habitual behavior in drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory* 2005;83(2):93-103.
50. Canales JJ. Stimulant-induced adaptations in neostriatal matrix and striosome systems: transiting from instrumental responding to habitual behavior in drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory* 2005;83(2):93-103.
51. Porrino LJ, Lyons D, Smith HR, Daunais JB, Nader MA. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *The Journal of Neuroscience* 2004;24(14):3554-3562.
52. Vanderschuren LJ, Schoffeleer AN, Van Leeuwen SD, Hof L, Jonker AJ, Voorn P. Compartment - specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *European Journal of Neuroscience* 2002;16(12):2462-2468.
53. Ben Shahar O, Posthumus E, Waldroup S, Ettenberg A. Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2008;32(3):863-869.
54. Paterson NE, Markou A. Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport* Dec 2 2003;14(17):2229-2232.
55. Morgan D, Liu Y, Roberts DC. Rapid and persistent sensitization to the reinforcing effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* Jan 2006;31(1):121-128.
56. Zimmer BA, Oleson EB, Roberts DC. The motivation to self-administer is increased after a history of spiking brain levels of cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1901-1910.
57. Porrino L. Functional consequences of acute cocaine treatment depend on route of administration. *Psychopharmacology* 1993;112(2):343-351.

Legends

Figure 1. Timeline of experimental events. h, hour(s). s, second(s).

Figure 2. Rats self-administering cocaine infusions delivered over 5 versus 90 s take more drug regardless of whether access to cocaine is limited (A) or extended (B). All rats had 3 short access sessions prior to the 10 ShA or LgA sessions shown. The average number of self-administered infusions during these 3 sessions are shown under 'baseline' in (A) and (B). All values are mean \pm SEM. n's = 12-13/condition. s, seconds. ShA, short access (1h/session). LgA, long access (6h/session). *p < 0.05 compared with the 90-s group during the same session. #p < 0.05 compared with the first LgA session in the 5s group.

Figure 3. Increasing the speed of cocaine delivery increased both cumulative cocaine intake (A) and extent of operant training (B) only in rats given long access sessions. n's = 12-13/condition. s, second. ShA, short access (1h/session). LgA, long access (6h/session). *p < 0.05 compared to the 90s-LgA group.

Figure 4. Rats that have previously self-administered cocaine delivered over 5 versus 90 s take more of the drug under a progressive ratio schedule of reinforcement. Corresponding ratios are shown for comparison. All values are mean \pm SEM. n's = 12-13/condition. s, second. ShA, short access (1h/session). LgA, long access (6h/session). * p < 0.05 compared to the corresponding 90-s group.

Figure 5. Motivation for cocaine can be partially predicted by cumulative cocaine intake (A) and/or the extent of operant training (B) in all rats except those with a history of self-administering cocaine over 5 s during long access sessions. s, second. ShA, short access (1h/session). LgA, long access (6h/session). PR, progressive ratio. R², correlation coefficients. *p < 0,05.

Figures

Figure 1.

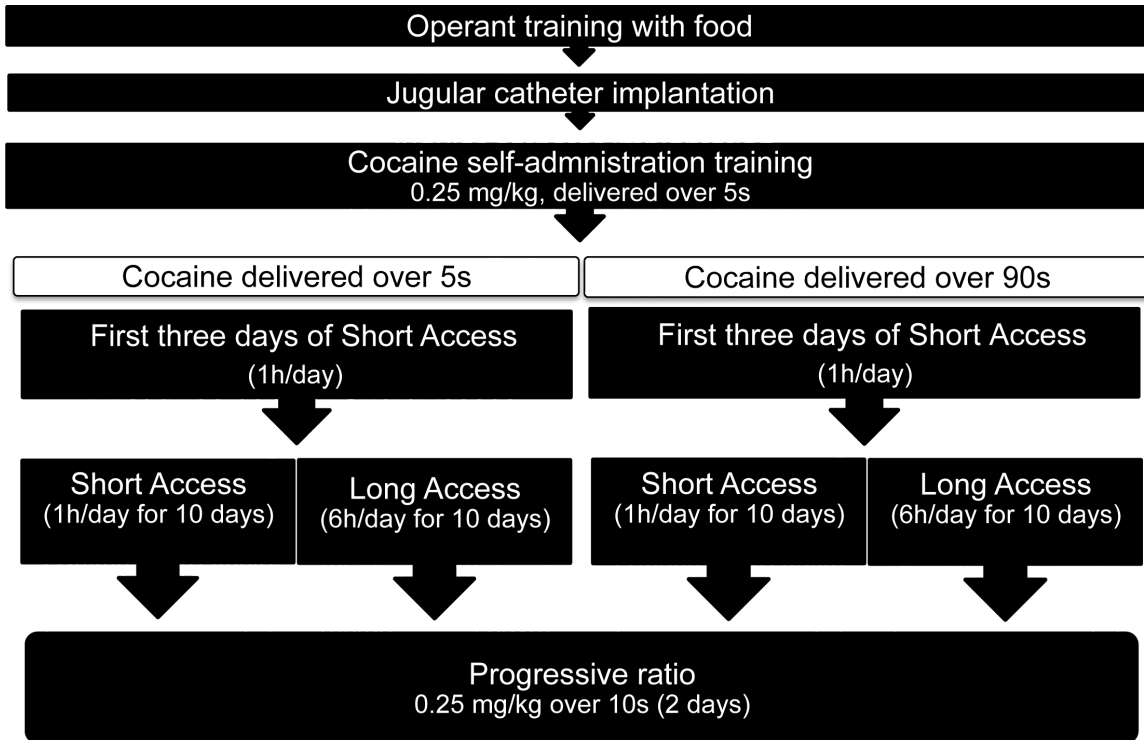


Figure 2.

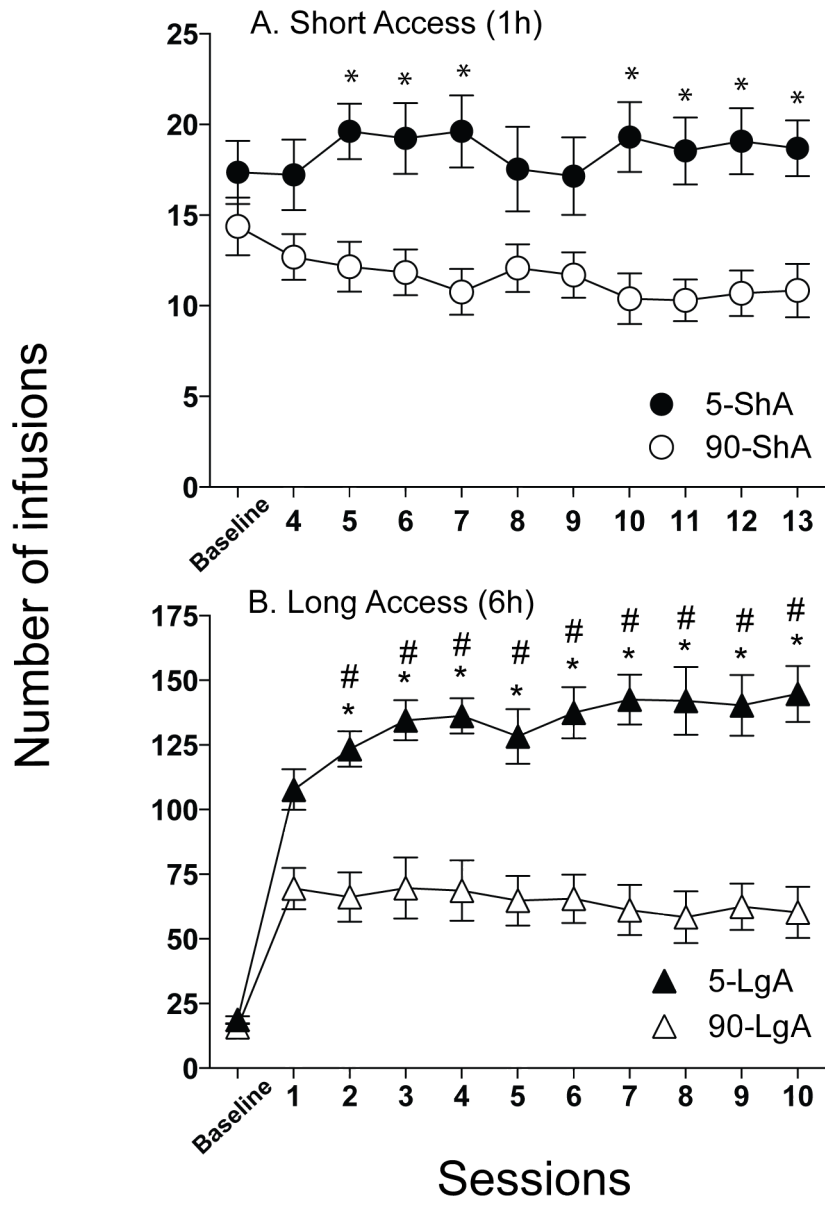


Figure 3.

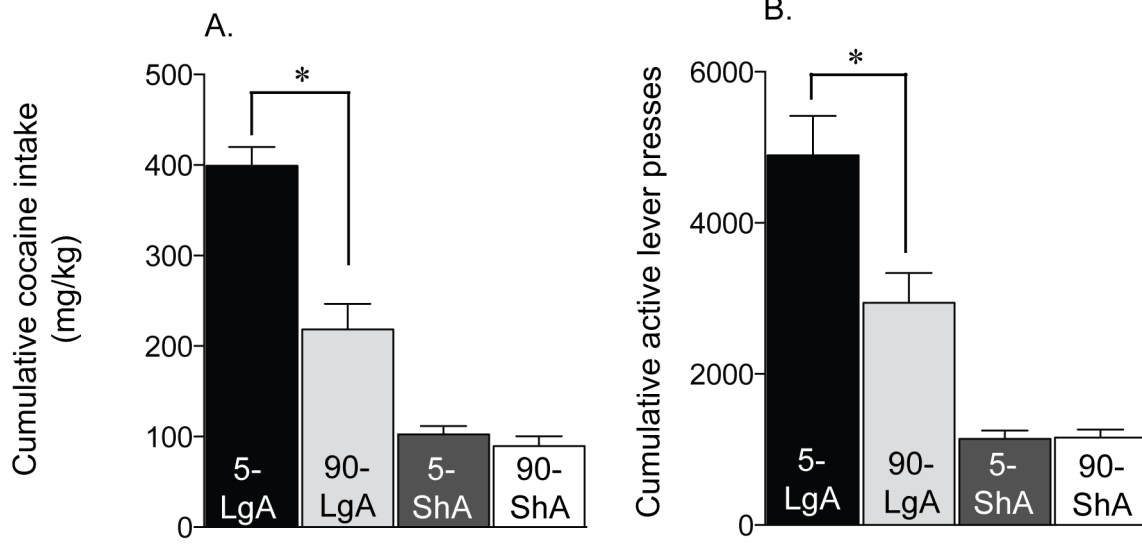


Figure 4.

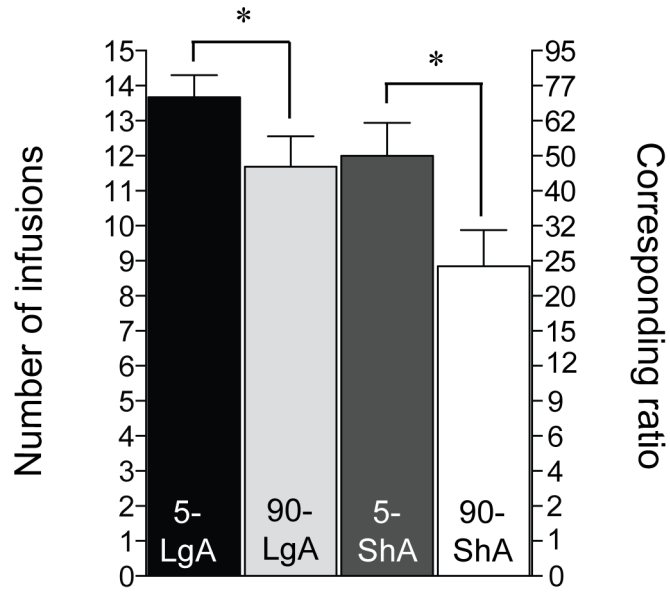
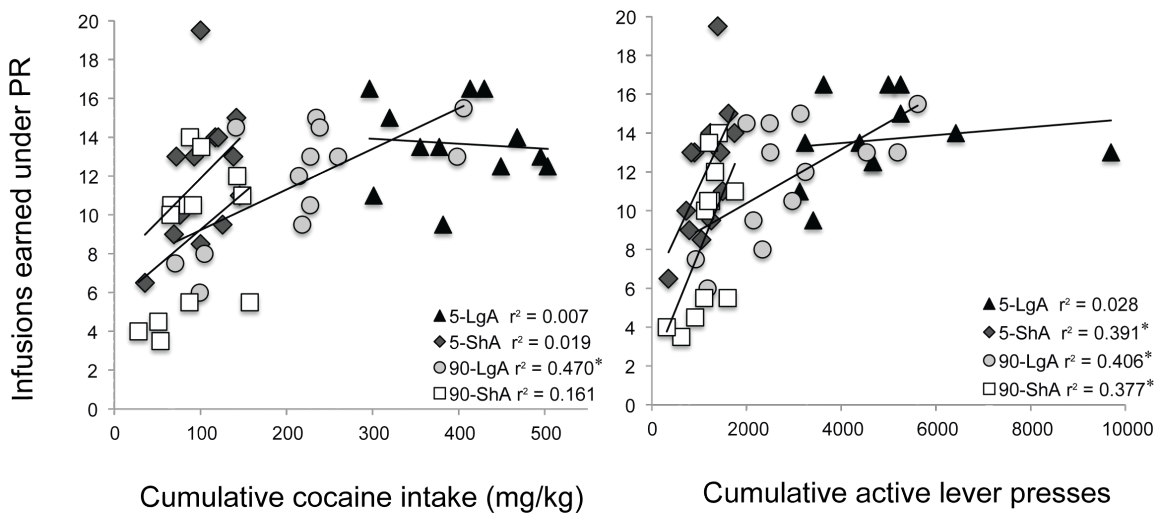


Figure 5.



Discussion

8. Résultats de l'étude

Plus une voie d'administration permet à une drogue de se rendre rapidement au cerveau, plus les risques d'abus qui y sont associés sont élevés^{52,200,230,246-248}. Chez l'animal, augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne mène à une augmentation de la consommation lorsque l'accès est prolongé^{217,250,260}, mais pas lorsque l'accès est limité^{217,247,248,260}. Nous avons récemment démontré qu'augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne augmente la motivation pour la drogue pour des animaux s'étant autoadministrés la drogue durant plusieurs sessions d'accès prolongé²⁶⁰. Nous avons postulé que cette motivation excessive pour la drogue pouvait être due à trois facteurs. Premièrement, les animaux ayant reçu la drogue rapidement pourraient être plus motivés pour la drogue parce qu'ils ont été exposés à de plus grandes quantités de cocaïne qui aurait engendré des modifications neurobiologiques dans les circuits de la motivation et de la récompense. Deuxièmement, ces animaux pourraient exprimer une motivation exacerbée pour la drogue parce que l'étendue de leur entraînement à la tâche opérante était supérieure. Ainsi, leur comportement de recherche de drogue relèverait plus d'une habitude, insensible à la valeur de la récompense, que d'une réponse dirigée vers une récompense. Troisièmement, et indépendamment des deux premiers facteurs, les animaux exposés à de la drogue injectée rapidement seraient plus motivés pour la drogue parce que l'injection rapide de drogue promeut et facilite des modifications neurobiologiques des circuits de la récompense et de la motivation. Nos résultats ont montré que les animaux qui reçoivent la drogue rapidement prennent plus de drogue durant plusieurs sessions d'accès limité et prolongé et sont subséquemment plus motivés pour la drogue. De plus, cette motivation n'est prédite ni par la quantité de drogue consommée ni par l'étendue de l'entraînement opérant chez le groupe le plus exposé à de la cocaïne administrée rapidement.

9. L'influence du temps d'accès à la drogue

Depuis une quinzaine d'années, le modèle d'accès limité à la drogue est considéré comme étant imparfait puisqu'il ne reproduit pas aussi rigoureusement les symptômes de la toxicomanie que l'accès prolongé²⁵⁰. Plutôt, il modéliserait une consommation plus récréative de la drogue^{273,274}. Néanmoins, nous avons vu dans cette étude qu'une fois que les animaux avaient acquis la tâche d'auto-administration, l'influence de la vitesse d'administration en accès limité était similaire à celle observée en accès prolongé, c'est-à-dire que les animaux recevant la drogue rapidement prenaient plus de drogue et étaient plus motivés à obtenir la drogue. Le fait que, même durant un accès limité, l'augmentation de la vitesse d'administration influence les comportements de consommation peut être dû au fait que nous avons entraîné nos animaux jusqu'à ce qu'ils puissent s'autoadministrer de manière stable. Par la suite, nous leur avons permis de s'autoadministrer de la drogue durant plusieurs sessions à une dose relativement petite, les forçant à appuyer plus souvent sur le levier pour atteindre leur niveau d'intoxication désiré²¹⁶. Par conséquent, ces animaux ont développé un plus grand entraînement opérant qui était subséquemment corrélé avec la motivation déployée en ratio progressif. Ainsi, les animaux ayant reçu la drogue rapidement durant plusieurs sessions d'accès limité semblent, eux aussi, mimer la motivation excessive pour la drogue retrouvée chez les toxicomanes. Ces résultats obtenus en accès limité confirment aussi qu'augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne mène à des changements comportementaux différents et qui sont perceptibles même après une exposition plus modérée à la drogue. Qui plus est, cette augmentation de la motivation, chez les animaux exposés à des injections rapides en session d'accès limité uniquement, met en doute l'hypothèse de régulation allostérique voulant qu'une escalade dans la consommation durant un accès prolongé à la drogue soit nécessaire pour le développement d'une motivation exagérée pour la drogue²⁷⁵. D'ailleurs, Knackstedt et Kalivas (2007) démontrent qu'une escalade dans la consommation n'est pas un passage obligé et que les animaux ayant eu un accès uniquement limité à la drogue ne diffèrent pas de ceux ayant eu un accès prolongé pour le rétablissement de comportement de recherche de drogue²⁵⁹. De plus, certaines

modifications neurobiologiques engendrées par la prise de drogue durant l'accès prolongé sont les mêmes que celles observées après un accès limité, mais à plus grande échelle (Voir Knackstedt et Kalivas, 2007²⁵⁹). En effet, les deux types d'accès promeuvent l'augmentation des récepteurs D2, de l'ARNm de la proenképhaline dans le striatum dorsal²⁵¹ et de la densité des épines dendritiques dans le coeur du NAc²⁵², mais toujours de manière plus marquée chez les animaux ayant eu un accès prolongé à la drogue. Néanmoins, l'accès prolongé à la drogue peut aussi mener à des modifications distinctes de l'accès limité. Alors que l'accès limité et l'accès prolongé causent une diminution de la réponse glutamatergique et du récepteur mGluR1 au niveau du NAc, l'accès limité uniquement influence les niveaux basaux de dopamine, la réponse dopaminergique à l'auto-administration et la densité du récepteur mGluR1 au niveau du PFC^{266,276}. Il a été démontré que suivant 16-17 sessions d'accès prolongé, les rats montrent une escalade dans leur consommation et montrent un déficit dans une tâche d'attention soutenue qui a été liée à une diminution dans l'ARNm du récepteur D2²⁶⁵ dans le cortex préfrontal orbital et médian. De plus, les animaux ayant eu un accès prolongé à la drogue, et non ceux ayant eu un accès limité, montrent un déficit à long terme dans une tâche d'attention soutenue et présentent des niveaux réduits d'ARNm et de protéine du récepteur D2 dans le cortex préfrontal médian²⁶⁵. Même si le modèle d'accès limité mérite une certaine attention, il reste que le modèle d'accès prolongé demeure préférable puisqu'il reproduit mieux le spectre de symptômes associés à la toxicomanie chez l'humain comme une escalade graduelle de la consommation²⁵⁰⁻²⁵², un déplacement vers le haut de la courbe dose-réponse de la cocaïne²⁴⁹ et un comportement de recherche de drogue malgré les conséquences négatives^{218,253}.

10. L'entraînement opérant et la prise de cocaïne

La vitesse à laquelle les animaux s'autoadministrent de la drogue détermine leur motivation subséquente à travailler pour obtenir de la cocaïne. Dans notre expérience, les animaux qui ont reçu des injections rapides de drogue sont plus motivés à travailler

pour la drogue que ceux ayant reçu des injections plus lentes et ceci indépendamment du temps d'accès à la drogue.

Nous nous sommes particulièrement intéressés dans cette étude à la vitesse d'administration et particulièrement à démêler la contribution distincte de l'étendue de l'entraînement opérant et de la quantité de drogue consommée sur la motivation. De même, afin d'éviter de se retrouver dans une logique sophistique *post hoc ergo propter hoc*^e, nous avons voulu déterminer par analyse corrélacionnelle l'influence de l'étendue de l'entraînement opérant et de la quantité de drogue consommée sur la motivation à obtenir de la cocaïne. Nous avons vu que la motivation pour la drogue de la majeure partie des animaux de cette expérience a été en partie prédite par l'étendue de leur entraînement opérant. L'étendue de l'entraînement opérant peut influencer la motivation à obtenir la drogue en facilitant la transition d'un comportement dirigé vers la récompense à un comportement habituel, plus automatique, qui n'est pas sensible à la valeur de la récompense²⁶⁹. Alors qu'initialement l'appui sur le levier, dirigé vers la récompense, est médié par le PFC prélimbique et le striatum dorsomedian, un entraînement intensif mène à une habitude qui est médiée plutôt par les régions infralimbique du PFC et dorsolatéral du striatum²⁷⁷⁻²⁷⁹. D'ailleurs, la prise de décision, tout particulièrement l'intégration des afférences corticales motivationnelles, cognitives et sensorimotrices, en vue de l'initiation d'un comportement semble être intégrée au niveau du striatum dorsal^{280,281}. Le striatum dorsal peut être influencé synergiquement par l'exposition aux psychostimulants et aux effets d'un entraînement opérant intensif^{282,283}. En effet, à la fois un entraînement opérant intensif^{281,284-286} et la prise de cocaïne^{282,287-289} peuvent médier des changements neuronaux liés à l'habitude dans le striatum dorsal. La dopamine semble jouer un rôle diminué dans l'expression des habitudes alors qu'elle est primordiale dans les phases d'acquisition et d'apprentissage de comportements dirigés vers la récompense²⁹⁰. À titre d'exemple, le blocage pharmacologique des récepteurs D1 diminue les comportements de réponses appétitifs lors des phases d'acquisition, mais n'affecte pas la latence de réponse suite à un

^e « à la suite de cela, donc à cause de cela »

entraînement intensif lorsqu'un indice est associé à la prise de drogue²⁹¹. De même, la transmission dopaminergique au sein du PFC ventromédian est associée à des comportements de réponse qui sont sensibles à la valeur de la récompense²⁹². En effet, l'injection intra PFC ventromédian de dopamine chez le rat se traduit par une augmentation des appuis sur le levier pour le sucrose et une diminution des appuis pour le sucrose dévalué (au chlorure de lithium)²⁹².

Nous savons également qu'augmenter la vitesse d'administration (5 vs 100 s) lors d'une injection aiguë de cocaïne et de nicotine mène à une augmentation de l'expression de l'ARNm de *c-fos* et *arc*²³⁵, modifient pas les flux de dopamine mais pas de glutamate dans le striatum dorsal²⁴². Par contre, Zahm et coll.(2010)²⁹³ ont montré que l'administration chronique et à vitesse d'administration rapide de cocaïne diminuait sa capacité à induire *c-fos* dans le striatum dorsal. Ces résultats suggèrent que l'influence synergique de la cocaïne et de l'entraînement opérant sur le striatum dorsal, qui médie les comportements d'habitude (*habits*), moins sensible à la valeur de la récompense, diminuerait avec l'étendue de l'exposition à la drogue. Néanmoins, plus de recherches sont nécessaires pour comprendre les effets à long terme de la vitesse d'administration sur l'activité du striatum dorsal et son influence sur les comportements d'habitude.

11. L'influence de la vitesse d'administration sur les circuits neurobiologiques

Cette étude a démontré que pour le groupe qui a été le plus exposé à de la cocaïne livrée rapidement, ni la quantité de drogue consommée ni l'étendue de l'entraînement opérant ne permettent de prédire la motivation à obtenir la drogue. Ainsi, la question demeure entière: qu'est-ce qui pousse les animaux ayant consommé de la drogue injectée rapidement durant plusieurs sessions d'accès prolongé à exprimer une motivation exagérée pour la cocaïne? Les injections livrées rapidement facilitent l'induction de modifications dans les circuits de la récompense et de la motivation de manière durable⁸¹. Il a été démontré qu'augmenter la vitesse d'administration potentialiserait la

capacité des drogues à induire une sensibilisation psychomotrice^{81,234-236}. En effet, nous savons que l'administration rapide de cocaïne facilite l'induction d'une sensibilisation psychomotrice(3-16 vs 25-100s)²³⁴ et que l'administration aiguë de cocaïne injectée rapidement (5 s), mais pas lentement (25-100s), mène au développement d'une sensibilisation psychomotrice. Ainsi, augmenter la vitesse d'administration influencerait le développement de la sensibilisation psychomotrice et que, conséquemment, les modifications neurobiologiques causées par une vitesse d'administration rapide devraient être distinctes de celles causées par une administration plus lente⁸¹. En effet, plusieurs évidences suggèrent que la vitesse à laquelle la cocaïne est administrée influence les structures cérébrales sur lesquelles elle aura une action^{81,239,241}. De plus, augmenter la vitesse d'administration détermine le phénotype des voies cellulaires activées par la cocaïne ou la nicotine⁸¹. L'expression de *c-fos* dans la voie striatopallidale (du striatum au globus pallidus), voie impliquée dans le développement de la sensibilisation comportementale^{294,295}, est augmentée uniquement lorsque la nicotine ou la cocaïne sont injectées rapidement (5s vs 25s ou 100s)^{235,236}. Finalement, on observe qu'uniquement une vitesse d'administration rapide de 5s (vs 25 ou 100s) de la cocaïne permet d'augmenter la densité de l'ARNm du gène précoce *c-fos* au niveau du PFC²³⁵.

L'observation des gènes précoces nous permet d'en apprendre plus sur l'influence de la vitesse d'administration sur la toxicomanie. Par exemple, l'induction de *c-fos* dans le noyau accumbens est diminuée chez les animaux s'étant autoadministrés chroniquement de la drogue en 5s^{217,293} mais pas chez ceux s'étant autoadministrés la cocaïne en 45 s ou 90 s. Wakabayashi (2010)²¹⁷ suggère que ces observations sont dues à l'accumulation du facteur de transcription Δ FosB suite à l'administration chronique de cocaïne^{95,252-254} qui médierait la diminution de *c-fos* observée chez les animaux ayant reçu la cocaïne en 5 s. Ces niveaux élevés de Δ FosB contribueraient alors à l'implantation de symptômes associés à la toxicomanie²⁴⁵. Néanmoins, plus d'observations sont nécessaires pour établir clairement la continuité entre les différents éléments de cette cascade.

12. Limites et implications

Nous avons vu que les animaux qui recevaient de la drogue rapidement étaient toujours plus motivés à obtenir la drogue que ceux recevant la drogue plus lentement. Les animaux recevant la drogue injectée rapidement en consommaient aussi plus durant l'accès prolongé et augmentaient leur propre consommation dans le temps. Ces symptômes s'apparentent à la perte de contrôle sur la consommation que l'on retrouve chez les toxicomanes. Cette étude a aussi entre autres permis de mieux comprendre comment la vitesse d'administration influence la transition vers une consommation pathologique de la drogue. En effet, nous avons vu que les animaux qui consommaient de la drogue injectée rapidement développaient subséquemment un comportement de consommation axé vers une plus grande prise de cocaïne que ceux qui recevaient la drogue lentement.

Bien que le modèle d'auto-administration détient une bonne validité d'aspect²⁰⁸, comme mentionné exhaustivement en introduction de ce mémoire, il oppose certaines faiblesses. Par exemple le modèle d'auto-administration chez l'animal ne permet pas de mesurer les effets subjectifs ressentis par l'animal, variant avec la vitesse d'administration, qui sont connus chez l'humain pour leur influence sur le comportement de consommation⁷. Nous savons que les facteurs génétiques peuvent affecter les comportements de consommation^{19,20}. L'utilisation d'animaux de souche non consanguine a l'avantage de mieux reproduire la variabilité génétique présente dans la population humaine. Cependant, cela a pour désavantage de ne pas pouvoir distinctement évaluer l'influence de ces facteurs génétiques sur les observations faites en autoadministration.

13. Perspectives

Très souvent, les régions limbiques sont ciblées dans les études sur la toxicomanie. Néanmoins, il est clair que les régions frontales contribuent elles aussi au phénomène de toxicomanie¹⁵⁴. D'ailleurs il a été démontré chez le rat que, suite à plusieurs sessions

d'accès prolongé, mais non limité, les animaux montraient un déficit dans leur mémoire de travail qui corrélait avec une diminution dans la densité des neurones et oligodendrocytes dans le PFC dorsomedian²⁹⁹, région qui contribue aux comportements dirigés vers la récompense. Ainsi, il pourrait être intéressant de voir comment la vitesse d'administration affecte ces régions frontales dans des tâches cognitives et sur la densité des différentes populations cellulaires. La prise de cocaïne affecte la régulation de nombreux neurotransmetteurs. Pour cette raison, il pourrait être intéressant de regarder en aval l'effet de la vitesse d'administration de la cocaïne sur des marqueurs intracellulaires qui intégreraient les «inputs» de plusieurs types de neurotransmetteurs. Les puces à ADN représentent un outil d'analyse cartographique intéressant afin d'évaluer l'expression des gènes associés à la toxicomanie³⁰⁰. Ainsi, il pourrait être intéressant de cibler certaines régions clés associées à la toxicomanie dans les régions limbiques comme le striatum ou le NAc ou même au sein du PFC afin de déterminer l'influence de la vitesse d'administration dans la variation de l'expression de nombreux gènes. De là, certains gènes cruciaux pourront être ciblés et étudiés par marquage (ex: hybridation *in situ*, immunohistochimie) ou même par inactivation stéréotaxique à l'aide de siRNA par exemple.

14. Conclusions

Nous avons donc vu dans cette expérience qu'augmenter la vitesse à laquelle la cocaïne est injectée affecte directement le comportement de consommation et la motivation à obtenir de la drogue. Ce phénomène a été observé à la fois chez des animaux avec une exposition prolongée que limitée à la drogue. Nous avons aussi pu observer que chez les animaux les plus exposés à des injections rapides de drogue, ni la quantité de drogue consommée, ni l'étendue de l'entraînement opérant ne pouvaient prédire la motivation exagérée pour la drogue. Ces résultats démontrent, tout comme chez le toxicomane, qu'augmenter la vitesse d'administration de la cocaïne mène à des symptômes toxicomaniaques bien ancrés. Ils permettent aussi de comprendre que l'implantation de ces symptômes de la toxicomanie ne se résume pas uniquement comme étant la

conséquence d'une plus grande consommation de drogue ou d'un entraînement opérant plus élevé. Ces observations permettent donc de renforcer l'hypothèse qu'augmenter la vitesse d'administration augmenterait la capacité des drogues à induire des changements neurobiologiques. D'autres études chez l'animal devront se concentrer à déterminer la nature exacte de ces modifications afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques chez l'humain et permettre de comprendre un peu plus cette maladie chronique.

Bibliographie

1. Lloyd, C. *Sinning and sinned against: The stigmatisation of problem drug users.* York: University of York (2010).
2. Agarwal, R. P. Case Comment: Canada (Attorney General) v PHS Community Services Society. *Constitutional Forum / Forum constitutionnel* **20**, (2011) No. 2 41–48 (2011).
3. Gouvernement du Canada, S. C. Statistiques sur la consommation de drogues et d'alcool - Santé Canada. (2009). at <<http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/stat/index-fra.php>>
4. Rehm, J. *et al.* The costs of substance abuse in Canada 2002. *Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse* 1–14 (2006).
5. Les infractions relatives aux drogues et aux stupéfiants - La criminalité au Québec en 2011 : principales tendances - Ministère de la Sécurité publique. at <<http://www.securitepublique.gouv.qc.ca/police/publications-statistiques-police/statistiques-criminalite/statistiques-crimes/criminalite-2011/10394.html>>
6. Association, A. P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®.* (American Psychiatric Association, 2000). at <<http://books.google.ca/books?id=3SQrtpnHb9MC>>
7. Meyer, J. S. & Quenzer, L. F. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior.* (Sinauer Associates, 2005).
8. Piazza, P. V., Deroche, V., Rougé-Pont, F. & Le Moal, M. Behavioral and biological factors associated with individual vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr* **169**, 105–133 (1998).
9. Jaffe, J. H. & Jaffe, F. K. Historical perspectives on the use of subjective effects measures in assessing the abuse potential of drugs. *Testing for abuse liability of drugs in humans* 43 (1989).
10. Fischman, M. W. & Foltin, R. W. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. *British Journal of Addiction* **86**, 1563–1570 (1991).
11. Philip J., H. Is Nicotine Addictive? It Depends on Whose Criteria You Use - New York Times. *New York Times* (1994). at <<http://www.nytimes.com/1994/08/02/science/is-nicotine-addictive-it-depends-on-whose-criteria-you-use.html>>
12. Farré, M. & Camí, J. Pharmacokinetic considerations in abuse liability evaluation. *British journal of addiction* **86**, 1601–6 (1991).
13. Falk, J. L., Schuster, C. R., Bigelow, G. E. & Woods, J. H. Progress and needs in the experimental analysis of drug and alcohol dependence. *The American psychologist* **37**, 1124–7 (1982).
14. Robins, L. N., Helzer, J. E. & Davis, D. H. Narcotic use in Southeast Asia and afterward: an Interview Study of 898 Vietnam Returnees. *Arch Gen Psychiatry* **32**, 955–961 (1975).
15. Childress, A. R., McLellan, A. T., Ehrman, R. & O'Brien, C. P. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse? *NIDA research monograph* **84**, 25–43 (1988).
16. Childress, A. R. *et al.* Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA research monograph* **137**, 73–95 (1993).
17. Thombs, D. L. *Introduction to addictive behaviors.* (The Guilford Press, 2006).

18. Schuckit, M. A. *et al.* A Genome-Wide Search for Genes That Relate to a Low Level of Response to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **25**, 323–329 (2006).
19. Camí, J. & Farré, M. Drug addiction. *New England Journal of Medicine* **349**, 975–986 (2003).
20. Crabbe, J. C. Genetic Contributions to Addiction*. *Annual review of psychology* **53**, 435–462 (2002).
21. Nestler, E. J. Genes and addiction. *Nature genetics* **26**, 277–282 (2000).
22. Kathiramalainathan, K. *et al.* Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability. *Journal of clinical psychopharmacology* **20**, 435–444 (2000).
23. Rao, Y. *et al.* Duplications and Defects in the CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping, and In Vivo Effects on Smoking. *Mol Pharmacol* **58**, 747–755 (2000).
24. Kreek, M. J. Drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences* **937**, 27–49 (2001).
25. Noble, E. P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* **116**, 103–125 (2001).
26. Kavanagh, D. J., McGrath, J., Saunders, J. B., Dore, G. & Clark, D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* **62**, 743–55 (2002).
27. Regier, D. A. *et al.* Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **264**, 2511–2518 (1990).
28. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O. & Walters, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* **62**, 617 (2005).
29. Owen, R. R., Fischer, E. P., Booth, B. M. & Cuffel, B. J. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* **47**, 853–8 (1996).
30. Schneier, F. R. & Siris, S. G. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* **175**, 641–52 (1987).
31. Chambers, R. A., Krystal, J. H. & Self, D. W. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **50**, 71–83 (2001).
32. Bédard, A.-M., Maheux, J., Lévesque, D. & Samaha, A.-N. Prior Haloperidol, but not Olanzapine, Exposure Augments the Pursuit of Reward Cues: Implications for Substance Abuse in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (2012).
33. Kosten, T. A., DeCaprio, J. L. & Nestler, E. J. Long-term haloperidol administration enhances and short-term administration attenuates the behavioral effects of cocaine in a place conditioning procedure. *Psychopharmacology (Berl)* **128**, 304–12 (1996).
34. Howell, L. L. & Byrd, L. D. Enhanced sensitivity to the behavioral effects of cocaine after chronic administration of D2-selective dopamine antagonists in the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther* **262**, 907–15 (1992).
35. Roberts, D. C. & Vickers, G. The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)* **93**, 526–8 (1987).

36. Helmus, T. C., Downey, K. K., Arfken, C. L., Henderson, M. J. & Schuster, C. R. Novelty seeking as a predictor of treatment retention for heroin dependent cocaine users. *Drug and alcohol dependence* **61**, 287–295 (2001).
37. Verheul, R. & van den Brink, W. The role of personality pathology in the aetiology and treatment of substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry* **13**, 163 (2000).
38. Stewart, J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug-and stress-induced relapse to drug-taking. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **25**, 125 (2000).
39. Goeders, N. E. Stress and Cocaine Addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **301**, 785–789 (2002).
40. Miczek, K. A., Mutschler, N. H. & Mizcek, K. A. Activational effects of social stress on IV cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* **128**, 256–264 (1996).
41. Shaham, Y. & Stewart, J. Exposure to mild stress enhances the reinforcing efficacy of intravenous heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology* **114**, 523–527 (1994).
42. Volpicelli, J. R., Ulm, R. R. & Hopson, N. The Bidirectional Effects of Shock on Alcohol Preference in Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **14**, 913–916 (1990).
43. Newman, J. P. & Wallace, J. F. Diverse pathways to deficient self-regulation: Implications for disinhibitory psychopathology in children. *Clinical Psychology Review* **13**, 699–720 (1993).
44. Lane, S. D. & Cherek, D. R. Risk taking by adolescents with maladaptive behavior histories. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* **9**, 74 (2001).
45. Fairchild, G. *et al.* Decision making and executive function in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder and control subjects. *Biological psychiatry* **66**, 162 (2009).
46. Drug that spans the ages: The history of cocaine. *The Independent* (2006). at <<http://www.independent.co.uk/news/uk/this-britain/drug-that-spans-the-ages-the-history-of-cocaine-468286.html>>
47. Niemann, A. *Über eine neue organische Base in den Cocablättern: Inaug.-Diss. Von Göttingen.* (Druck d. Univers. Buchdr. von EA Huth, 1860).
48. Freud, S. *Ueber coca.* (M. Perles, 1885).
49. Petersen, R. C. Cocaine: an overview. *Cocaine* **77**, 5–15 (1977).
50. Madge, T. *White mischief: A cultural history of cocaine.* (Running Press, 2004).
51. Gootenberg, P. *Cocaine: global histories.* (Routledge, 1999).
52. Hatsukami, D. K. & Fischman, M. W. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA* **276**, 1580–8 (1996).
53. Wagner, F. A. & Anthony, J. C. From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacol* **26**, 479–488 (2002).
54. Kolbrich, E. A. *et al.* Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. *Journal of analytical toxicology* **30**, 501–510 (2006).

55. Ritz, M., Cone, E. & Kuhar, M. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life sciences* **46**, 635–645 (1990).
56. Rothman, R. B. *et al.* Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* **39**, 32–41 (2001).
57. Post, R. & Contel, N. Human and animal studies of cocaine: implications for development of behavioral pathology. *Stimulants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives* 169–203 (1983).
58. Winocur, E., Gavish, A., Volfin, G., Halachmi, M. & Gazit, E. Oral motor parafunctions among heavy drug addicts and their effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Journal of orofacial pain* **15**, 56–63 (2001).
59. Crowe, A., Howse, M., Bell, G. & Henry, J. Substance abuse and the kidney. *Qjm* **93**, 147–152 (2000).
60. Neiman, J., Haapaniemi, H. & Hillbom, M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. *European Journal of Neurology* **7**, 595–606 (2001).
61. Menashe, P. I. & Gottlieb, J. E. Hyperthermia, rhabdomyolysis, and myoglobinuric renal failure after recreational use of cocaine. *Southern medical journal* **81**, 379 (1988).
62. Ruttenger, A. J., McAnally, H. B. & Wetli, C. V. Cocaine-associated rhabdomyolysis and excited delirium: different stages of the same syndrome. *The American journal of forensic medicine and pathology* **20**, 120–127 (1999).
63. Baigent, M. F. Physical complications of substance abuse: what the psychiatrist needs to know. *Current opinion in Psychiatry* **16**, 291–296 (2003).
64. Zuckerman, B. *et al.* Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *New England Journal of Medicine* **320**, 762–768 (1989).
65. Bradberry, C. W. Acute and chronic dopamine dynamics in a nonhuman primate model of recreational cocaine use. *The Journal of Neuroscience* **20**, 7109–7115 (2000).
66. Wilkinson, P., Van Dyke, C., Jatlow, P., Barash, P. & Byck, R. Intranasal and oral cocaine kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **27**, 386–394 (1980).
67. Cone, E. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *Journal of Analytical Toxicology* **19**, 459–478 (1995).
68. Joseph, R. E., Oyler, J. M., Wstadik, A. T., Ohuoha, C. & Cone, E. J. Drug testing with alternative matrices I. Pharmacological effects and disposition of cocaine and codeine in plasma, sebum, and stratum corneum. *Journal of analytical toxicology* **22**, 6–17 (1998).
69. Brzezinski, M. R., Abraham, T. L., Stone, C. L., Dean, R. A. & Bosron, W. F. Purification and characterization of a human liver cocaine carboxylesterase that catalyzes the production of benzoylecgonine and the formation of cocaethylene from alcohol and cocaine. *Biochemical pharmacology* **48**, 1747–1755 (1994).
70. Dean, R. A., Christian, C. D., Sample, R. & Bosron, W. F. Human liver cocaine esterases: ethanol-mediated formation of ethylcocaine. *The FASEB journal* **5**, 2735–2739 (1991).

71. Stewart, D. J., Inaba, T., Tang, B. K. & Kalow, W. Hydrolysis of cocaine in human plasma by cholinesterase. *Life sciences* **20**, 1557–1563 (1977).
72. Misra, A., Nayak, P., Bloch, R. & Mule, S. Estimation and disposition of [3H] benzoylecgonine and pharmacological activity of some cocaine metabolites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **27**, 784–786 (1975).
73. Hawks, R. L., Kopin, I. J., Colburn, R. W. & Thoa, N. B. Norcocaine: A pharmacologically active metabolite of cocaine found in brain. *Life sciences* **15**, 2189–2195 (1974).
74. Wilson, L. D., Jeromin, J., Garvey, L. & Dorbandt, A. Cocaine, ethanol, and cocaethylene cardiotoxicity in an animal model of cocaine and ethanol abuse. *Acad Emerg Med* **8**, 211–222 (2001).
75. Hayase, T., Yamamoto, Y. & Yamamoto, K. Role of cocaethylene in toxic symptoms due to repeated subcutaneous cocaine administration modified by oral doses of ethanol. *J Toxicol Sci* **24**, 227–235 (1999).
76. Pan, W. J. & Hedaya, M. A. Cocaine and alcohol interactions in the rat: effect of cocaine and alcohol pretreatments on cocaine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* **88**, 1266–1274 (1999).
77. Hearn, W. L. *et al.* Cocaethylene: a unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *Journal of neurochemistry* **56**, 698–701 (2006).
78. White, N. M. Reward or reinforcement: What's the difference? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **13**, 181–186 (1989).
79. Wise, R. A. & Bozarth, M. A. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological review* **94**, 469–92 (1987).
80. Hekimian, L. J. & Gershon, S. Characteristics of Drug Abusers Admitted to a Psychiatric Hospital. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **205**, 125–130 (1968).
81. Samaha, A. N. & Robinson, T. E. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends in pharmacological sciences* **26**, 82–7 (2005).
82. Robinson, T. E. & Berridge, K. C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain research. Brain research reviews* **18**, 247–91 (1993).
83. Falk, J. L., Dews, P. B. & Schuster, C. R. Commonalities in the environmental control of behavior. *Commonalities in Substance Abuse and Habitual Behavior*. Lexington, MA: DC Heath (1983).
84. Lamb, R. J. *et al.* The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **259**, 1165–1173 (1991).
85. Everitt, B. J. & Robbins, T. W. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience* **8**, 1481–9 (2005).
86. Galanter, M. & Kleber, H. D. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment*. (Amer Psychiatric Pub Incorporated, 2008). at <<http://books.google.ca/books?id=6wdJgejlQzYC>>
87. Jaffe, J. H., Cascella, N. G., Kumor, K. M. & Sherer, M. A. Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology* **97**, 59–64 (1989).

88. Ternes, J. W., Ehrman, R. N. & O'Brien, C. P. Nondependent monkeys self-administer hydromorphone. *Behavioral neuroscience* **99**, 583 (1985).
89. Coon, D. & Mitterer, J. O. *Psychology: A Journey*. (Wadsworth/Cengage Learning, 2010). at <http://books.google.ca/books?id=Ql2WsA_VAulC>
90. Stewart, J., Dewit, H. & Eikelboom, R. Role of Unconditioned and Conditioned Drug Effects in the Self-Administration of Opiates and Stimulants. *Psychol Rev* **91**, 251–268 (1984).
91. Wise, R. A. & Hoffman, D. C. Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. *Synapse* **10**, 247–63 (1992).
92. Robinson, T. E. & Berridge, K. C. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction* **96**, 103–14 (2001).
93. Robinson, T. E. & Berridge, K. C. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **363**, 3137–46 (2008).
94. Ahmed, S. H. & Cador, M. Dissociation of psychomotor sensitization from compulsive cocaine consumption. *Neuropsychopharmacology* **31**, 563–571 (2005).
95. Robinson, T. E. Behavioral sensitization: Characterization of enduring changes in rotational behavior produced by intermittent injections of amphetamine in male and female rats. *Psychopharmacology* **84**, 466–475 (1984).
96. Robinson, T. E. & Becker, J. B. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res* **396**, 157–98 (1986).
97. Segal, D. S., Geyer, M. A. & Schuckit, M. A. Stimulant-induced psychosis: an evaluation of animal methods. *Essays Neurochem Neuropharmacol* **5**, 95–129 (1981).
98. Ksir, C., Hakan, R., Hall Jr, D. & Kellar, K. Exposure to nicotine enhances the behavioral stimulant effect of nicotine and increases binding of [³H] acetylcholine to nicotinic receptors. *Neuropharmacology* **24**, 527–531 (1985).
99. Clarke, P. Mesolimbic dopamine activation—the key to nicotine reinforcement? in 153–168 (Wiley Online Library, 1990).
100. Kita, T., Okamoto, M. & Nakashima, T. Nicotine-induced sensitization to ambulatory stimulant effect produced by daily administration into the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in rats. *Life sciences* **50**, 583–590 (1992).
101. Benwell, M. E. & Balfour, D. J. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity. *British journal of pharmacology* **105**, 849–856 (1992).
102. Shuster, L., Webster, G. & Yu, G. Increased running response to morphine in morphine-pretreated mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **192**, 64–67 (1975).
103. Joyce, E. M. & Iversen, S. D. The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neuroscience letters* **14**, 207–212 (1979).

104. Babbini, M. & Davis, W. Time-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. *British journal of pharmacology* **46**, 213–224 (1972).
105. Robinson, T. E. in *Sensitization of the nervous system* (Kalivas, P. W.) 145–173 (Telford Press, 1988).
106. Purves, D. *Neurosciences*. (De Boeck Supérieur, 2005).
107. Blaschko, H. The specific action of L-dopa decarboxylase. *J Physiol* **96**, 50P–51P (1939).
108. HANSSON, E., ISACSSON, H. & SELLSTRÖM, Å. Characteristics of dopamine and GABA transport in primary cultures of astroglial cells. *Acta physiologica scandinavica* **121**, 333–341 (1984).
109. Axelrod, J. Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines. *Physiol. Rev* **39**, 751–776 (1959).
110. Kopin, I. J. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* **37**, 333–364 (1985).
111. Eisenhofer, G., Kopin, I. J. & Goldstein, D. S. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev* **56**, 331–349 (2004).
112. Keabedian, J. W. & Calne, D. B. Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93–6 (1979).
113. Jaber, M., Robinson, S. W., Missale, C. & Caron, M. G. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology* **35**, 1503–19 (1996).
114. Dichter, G. S., Damiano, C. A. & Allen, J. A. Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings. *J Neurodevelopmental Disord* **4**, 19 (2012).
115. Kelz, M. B. *et al.* Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature* **401**, 272–6 (1999).
116. McClung, C. A. & Nestler, E. J. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and Δ FosB. *Nature neuroscience* **6**, 1208–1215 (2003).
117. Nestler, E. J. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* **8**, 1445–1449 (2005).
118. Hopf, F. W., Cascini, M. G., Gordon, A. S., Diamond, I. & Bonci, A. Cooperative activation of dopamine D1 and D2 receptors increases spike firing of nucleus accumbens neurons via G-protein $\beta\gamma$ subunits. *The Journal of neuroscience* **23**, 5079–5087 (2003).
119. Schmidt, H. D. & Pierce, R. C. Cooperative activation of D1-like and D2-like dopamine receptors in the nucleus accumbens shell is required for the reinstatement of cocaine-seeking behavior in the rat. *Neuroscience* **142**, 451–61 (2006).
120. Gold, L. H., Geyer, M. A. & Koob, G. F. Neurochemical mechanisms involved in behavioral effects of amphetamines and related designer drugs. *NIDA Res Monogr* **94**, 101–126 (1989).
121. Yokel, R. A. & Wise, R. A. Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science (New York, NY)* **187**, 547 (1975).

122. Knable, M. B. & Weinberger, D. R. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* **11**, 123–131 (1997).
123. Berridge, K. C. & Kringelbach, M. L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology* **199**, 457–480 (2008).
124. DELGADO, M. R. Reward-Related Responses in the Human Striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1104**, 70–88 (2007).
125. Ernst, M. & Fudge, J. L. A developmental neurobiological model of motivated behavior: anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience & biobehavioral reviews* **33**, 367–382 (2009).
126. Smith, K. S., Berridge, K. C. & Aldridge, J. W. Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**, E255–E264 (2011).
127. Schultz, W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* **80**, 1–27 (1998).
128. Volkow, N. D. *et al.* Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *The Journal of neuroscience* **23**, 11461–11468 (2003).
129. Volkow, N. D. *et al.* Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *The Journal of neuroscience* **26**, 6583–6588 (2006).
130. Drevets, W. C. *et al.* Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol. Psychiatry* **49**, 81–96 (2001).
131. Volkow, N. D. *et al.* Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* **386**, 827–30 (1997).
132. Waelti, P., Dickinson, A. & Schultz, W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* **412**, 43–48 (2001).
133. Koob, G. F., Caine, B., Markou, A., Pulvirenti, L. & Weiss, F. Role for the mesocortical dopamine system in the motivating effects of cocaine. *NIDA research monograph* **145**, 1–1 (1994).
134. Di Chiara, G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European journal of pharmacology* **375**, 13–30 (1999).
135. Roberts, D. C. S., Koob, G. F., Klonoff, P. & Fibiger, H. C. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **12**, 781–787 (1980).
136. Taylor, J. R. & Robbins, T. W. Enhanced behavioural control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* **84**, 405–12 (1984).
137. Koob, G. F. & Le Moal, M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* **278**, 52–8 (1997).
138. Willuhn, I., Wanat, M. J., Clark, J. J. & Phillips, P. E. Dopamine signaling in the nucleus accumbens of animals self-administering drugs of abuse. *Behavioral Neuroscience of Drug Addiction* 29–71 (2010).
139. Riddle, E. L., Fleckenstein, A. E. & Hanson, G. R. Role of monoamine transporters in mediating psychostimulant effects. *The AAPS journal* **7**, 847–851 (2005).

140. Dwoskin, L. P., Peris, J., Yasuda, R. P., Philpott, K. & Zahniser, N. R. Repeated cocaine administration results in supersensitivity of striatal D-2 dopamine autoreceptors to pergolide. *Life sciences* **42**, 255–262 (1988).
141. Alburges, M. E., Narang, N. & Wamsley, J. K. Alterations in the dopaminergic receptor system after chronic administration of cocaine. *Synapse* **14**, 314–323 (1993).
142. Tran-Nguyen, L. T. *et al.* Time-dependent changes in cocaine-seeking behavior and extracellular dopamine levels in the amygdala during cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* **19**, 48–59 (1998).
143. Claye, L. H., Akunne, H. C., Davis, M. D., DeMattos, S. & Soliman, K. F. Behavioral and neurochemical changes in the dopaminergic system after repeated cocaine administration. *Molecular neurobiology* **11**, 55–66 (1995).
144. Farfel, G. M., Kleven, M. S., Woolverton, W. L., Seiden, L. S. & Perry, B. D. Effects of repeated injections of cocaine on catecholamine receptor binding sites, dopamine transporter binding sites and behavior in rhesus monkey. *Brain research* **578**, 235–243 (1992).
145. Morgan, D. *et al.* Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* **5**, 169–74 (2002).
146. Taylor, D., Ho, B. & Fagan, J. Increased dopamine receptor binding in rat brain by repeated cocaine injections. *Communications in psychopharmacology* **3**, 137 (1979).
147. Trulson, M. E. & Ullissey, M. J. Chronic cocaine administration decreases dopamine synthesis rate and increases [³H] spiroperidol binding in rat brain. *Brain research bulletin* **19**, 35–38 (1987).
148. Zeigler, S., Lipton, J., Toga, A. & Ellison, G. Continuous cocaine administration produces persisting changes in brain neurochemistry and behavior. *Brain research* **552**, 27–35 (1991).
149. Moore, R. J., Vinsant, S. L., Nader, M. A., Porrino, L. J. & Friedman, D. P. Effect of cocaine self-administration on dopamine D2 receptors in rhesus monkeys. *Synapse* **30**, 88–96 (1998).
150. Nader, M. A. *et al.* Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology* **27**, 35–46 (2002).
151. Goeders, N. E. & Kuhar, M. J. Chronic cocaine administration induces opposite changes in dopamine receptors in the striatum and nucleus accumbens. *Alcohol & Drug Research* (1987).
152. Kleven, M. S., Anthony, E. W. & Woolverton, W. Pharmacological characterization of the discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **254**, 312–317 (1990).
153. Martinez, D. *et al.* Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **29**, 1190 (2004).

154. Jentsch, J. D. & Taylor, J. R. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* **146**, 373–90 (1999).
155. Robinson, T. E., Gorny, G., Mitton, E. & Kolb, B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* **39**, 257–66 (2001).
156. Di Chiara, G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* **137**, 75–114 (2002).
157. Di Chiara, G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology* **12**, 54–67 (1998).
158. Volkow, N., Fowler, J. & Wang, G.-J. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural pharmacology* **13**, 355–366 (2002).
159. Robbins, T. W., Cador, M., Taylor, J. R. & Everitt, B. J. Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neurosci Biobehav Rev* **13**, 155–162 (1989).
160. Crombag, H. S., Grimm, J. W. & Shaham, Y. Effect of dopamine receptor antagonists on renewal of cocaine seeking by reexposure to drug-associated contextual cues. *Neuropsychopharmacology* **27**, 1006–1015 (2002).
161. Schmidt, H. D., Anderson, S. M., Famous, K. R., Kumaresan, V. & Pierce, R. C. Anatomy and pharmacology of cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Eur J Pharmacol* **526**, 65–76 (2005).
162. Hoebel, B. G. *et al.* Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology* **81**, 158–163 (1983).
163. Maldonado, R., Robledo, P., Chover, A., Caine, S. & Koob, G. D¹ dopamine receptors in the nucleus accumbens modulate cocaine self-administration in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **45**, 239–242 (1993).
164. McGinty, J. F. *Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala: implications for neuropsychiatry and drug abuse: in honor of Lennart Heimer.* **877**, (New York Academy of Sciences, 1999).
165. Mogenson, G. J. & Yang, C. R. The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Advances in experimental medicine and biology* **295**, 267 (1991).
166. Goeders, N. E. & Smith, J. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **25**, 191–199 (1986).
167. Volkow, N. D. *et al.* Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *American Journal of Psychiatry* **156**, 19–26 (1999).
168. Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* **159**, 1642–52 (2002).
169. Koob, G. F. & Le Moal, M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* **24**, 97–129 (2001).

170. Kalivas, P. W. & McFarland, K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology* **168**, 44–56 (2003).
171. Liu, X., Matochik, J. A., Cadet, J.-L. & London, E. D. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* **18**, 243–252 (1998).
172. Breiter, H. C. *et al.* Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* **19**, 591–611 (1997).
173. Stuss, D. T. & Benson, D. F. *The frontal lobes*. (Raven Press, 1986). at <<http://books.google.ca/books?id=JO9qAAAAMAAJ>>
174. Volkow, N. D. *et al.* Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* **14**, 169–177 (1993).
175. Baxter Jr, L. R. *et al.* Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry* **44**, 211 (1987).
176. Modell, J. G., Mountz, J. M., Curtis, G. C. & Greden, J. F. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* (1989).
177. Kolb, B. Studies on the caudate-putamen and the dorsomedial thalamic nucleus of the rat: implications for mammalian frontal-lobe functions. *Physiology & behavior* **18**, 237–244 (1977).
178. Le Moal, M. & Simon, H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev* **71**, 155–234 (1991).
179. Grant, S. *et al.* Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 12040–5 (1996).
180. Maas, L. C. *et al.* Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* **155**, 124–126 (1998).
181. Volkow, N. D. *et al.* Long-Term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* **11**, 184–190 (2004).
182. Dalley, J. W. *et al.* Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* **315**, 1267–70 (2007).
183. Volkow, N. D. *et al.* Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* **156**, 1440–3 (1999).
184. Volkow, N. D. & Fowler, J. S. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* **10**, 318–325 (2000).
185. Volkow, N. D. *et al.* Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* **46**, 79–82 (2002).
186. Nader, M. A. *et al.* PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci* **9**, 1050–6 (2006).
187. Kirkland Henry, P., Davis, M. & Howell, L. L. Effects of cocaine self-administration history under limited and extended access conditions on in vivo striatal dopamine neurochemistry and acoustic startle in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* **205**, 237–247 (2009).

188. Little, K. Y. *et al.* Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *American Journal of Psychiatry* **156**, 238–245 (1999).
189. Martinez, D. *et al.* Dopamine D1 receptors in cocaine dependence measured with PET and the choice to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology* **34**, 1774–1782 (2009).
190. Martinez, D. *et al.* Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment. *American Journal of Psychiatry* **168**, 634–641 (2011).
191. Higgins, S. T. *et al.* Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Archives of general psychiatry* **51**, 568 (1994).
192. Higgins, S. T. *et al.* Community reinforcement therapy for cocaine-dependent outpatients. *Archives of general psychiatry* **60**, 1043 (2003).
193. Thanos, P. K., Michaelides, M., Umegaki, H. & Volkow, N. D. D2R DNA transfer into the nucleus accumbens attenuates cocaine self-administration in rats. *Synapse* **62**, 481–486 (2008).
194. Rocha, B. A. *et al.* Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci* **1**, 132–137 (1998).
195. Sora, I. *et al.* Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine-and in serotonin-transporter knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **95**, 7699–7704 (1998).
196. Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H. *The biochemical basis of neuropharmacology*. (Oxford University Press, USA, 2002).
197. Park, J. *et al.* Catecholamines in the bed nucleus of the stria terminalis reciprocally respond to reward and aversion. *Biological Psychiatry* (2011).
198. Hayes, D. J. & Greenshaw, A. J. 5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neuroscience & biobehavioral reviews* **35**, 1419–1449 (2011).
199. Ghasemzadeh, M., Mueller, C. & Vasudevan, P. Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased glutamate receptor trafficking to the postsynaptic density after extended withdrawal period. *Neuroscience* **159**, 414–426 (2009).
200. Hao, Y., Martin-Fardon, R. & Weiss, F. Behavioral and functional evidence of metabotropic glutamate receptor 2/3 and metabotropic glutamate receptor 5 dysregulation in cocaine-escalated rats: factor in the transition to dependence. *Biological psychiatry* **68**, 240–8 (2010).
201. Russo, S. J. *et al.* The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. *Trends in neurosciences* **33**, 267–276 (2010).
202. Cleva, R. M. *et al.* mGluR5 positive allosteric modulation enhances extinction learning following cocaine self-administration. *Behavioral neuroscience* **125**, 10 (2011).
203. Grueter, B. A., Rothwell, P. E. & Malenka, R. C. Integrating synaptic plasticity and striatal circuit function in addiction. *Current Opinion in Neurobiology* (2011).
204. Cornish, J. L. & Kalivas, P. W. Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* **20**, RC89 (2000).

205. McFarland, K., Lapish, C. C. & Kalivas, P. W. Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* **23**, 3531–7 (2003).
206. Boudreau, A. C., Reimers, J. M., Milovanovic, M. & Wolf, M. E. Cell surface AMPA receptors in the rat nucleus accumbens increase during cocaine withdrawal but internalize after cocaine challenge in association with altered activation of mitogen-activated protein kinases. *J Neurosci* **27**, 10621–35 (2007).
207. Minogianis, E., Bouayad-Gervais, K. & Samaha, A. High speed addiction: modelling in rats the effects of the speed of drug delivery on cocaine taking behaviour. In preparation. (2013).
208. Panlilio, L. V. & Goldberg, S. R. Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction* **102**, 1863–70 (2007).
209. Jacobs, E. H., Smit, A. B., de Vries, T. J. & Schoffelmeer, A. N. Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends Pharmacol Sci* **24**, 566–73 (2003).
210. Schuster, C. R. & Thompson, T. Self administration of and behavioral dependence on drugs. *Annual review of pharmacology* **9**, 483–502 (1969).
211. Yokel, R. A. in *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs* ((Ed.), M. A. B.) 1–33 (Springer-Verlag, 1987). at <<http://www.addictionscience.net/MARPADc01.htm>>
212. Altman, J. *et al.* The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* **125**, 285–345 (1996).
213. Pierce, R. C., O'Brien, C. P., Kenny, P. J. & Vanderschuren, L. J. Rational Development of Addiction Pharmacotherapies: Successes, Failures, and Prospects. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **2**, (2012).
214. Uslaner, J. M., Acerbo, M. J., Jones, S. A. & Robinson, T. E. The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res* **169**, 320–324 (2006).
215. O'Brien, C. P., Childress, A. R., McLellan, A. T. & Ehrman, R. Classical Conditioning in Drug-Dependent Humans. *Ann N Y Acad Sci* **654**, 400–415 (1992).
216. Wee, S., Specio, S. E. & Koob, G. F. Effects of Dose and Session Duration on Cocaine Self-Administration in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **320**, 1134–1143 (2007).
217. Wakabayashi, K. T., Weiss, M. J., Pickup, K. N. & Robinson, T. E. Rats markedly escalate their intake and show a persistent susceptibility to reinstatement only when cocaine is injected rapidly. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **30**, 11346–55 (2010).
218. Vanderschuren, L. J. & Everitt, B. J. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* **305**, 1017–9 (2004).
219. Panlilio, L. V. *et al.* Human cocaine-seeking behavior and its control by drug-associated stimuli in the laboratory. *Neuropsychopharmacology* **30**, 433–443 (2004).
220. Samaha, A. N., Minogianis, E. A. & Nachar, W. Cues Paired with either Rapid or Slower Self-Administered Cocaine Injections Acquire Similar Conditioned Rewarding Properties. *Plos One* **6**, (2011).

221. Arnold, J. M. & Roberts, D. C. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **57**, 441–7 (1997).
222. Richardson, N. R. & Roberts, D. C. S. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods* **66**, 1–11 (1996).
223. Stolerman, I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends in pharmacological sciences* **13**, 170–176 (1992).
224. Lecca, D., Cacciapaglia, F., Valentini, V., Acquas, E. & Di Chiara, G. Differential neurochemical and behavioral adaptation to cocaine after response contingent and noncontingent exposure in the rat. *Psychopharmacology* **191**, 653–667 (2007).
225. Gossop, M., Griffiths, P., Powis, B. & Strang, J. Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *British Journal of Addiction* **87**, 1527–1536 (1992).
226. Chen, C. Y. & Anthony, J. C. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* **172**, 78–86 (2004).
227. De Wit, H., Dudish, S. & Ambre, J. Subjective and behavioral effects of diazepam depend on its rate of onset. *Psychopharmacology (Berl)* **112**, 324–30 (1993).
228. Comer, S. D., Collins, E. D., MacArthur, R. B. & Fischman, M. W. Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology* **143**, 327–338 (1999).
229. Kollins, S. H., Rush, C. R., Pazzaglia, P. J. & Ali, J. A. Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Exp Clin Psychopharmacol* **6**, 367–74 (1998).
230. Resnick, R., Kestenbaum, R. & Schwartz, L. Acute systemic effects of cocaine in man: a controlled study by intranasal and intravenous routes. *Science* **195**, 696–698 (1977).
231. Balster, R. L. & Schuster, C. R. Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav* **20**, 119–29 (1973).
232. Kato, S., Wakasa, Y. & Yanagita, T. Relationship between minimum reinforcing doses and injection speed in cocaine and pentobarbital self-administration in crab-eating monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* **28**, 407–10 (1987).
233. Panlilio, L. V. *et al.* Effects of delivery rate and non-contingent infusion of cocaine on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* **137**, 253–8 (1998).
234. Samaha, A. N., Li, Y. & Robinson, T. E. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **22**, 3244–50 (2002).
235. Samaha, A. N., Mallet, N., Ferguson, S. M., Gonon, F. & Robinson, T. E. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **24**, 6362–70 (2004).

236. Samaha, A. N., Yau, W. Y., Yang, P. & Robinson, T. E. Rapid delivery of nicotine promotes behavioral sensitization and alters its neurobiological impact. *Biological psychiatry* **57**, 351–60 (2005).
237. Zernig, G. *et al.* Intravenous drug injection habits: drug users' self-reports versus researchers' perception. *Pharmacology* **68**, 49–56 (2003).
238. Abreu, M. E., Bigelow, G. E., Fleisher, L. & Walsh, S. L. Effect of intravenous injection speed on responses to cocaine and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology* **154**, 76–84 (2001).
239. Brown, P. L. & Kiyatkin, E. A. Brain temperature change and movement activation induced by intravenous cocaine delivered at various injection speeds in rats. *Psychopharmacology* **181**, 299–308 (2005).
240. Javaid, J. I., Fischman, M. W., Schuster, C. R., Dekirmenjian, H. & Davis, J. M. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science* **202**, 227–8 (1978).
241. Porrino, L. Functional consequences of acute cocaine treatment depend on route of administration. *Psychopharmacology* **112**, 343–351 (1993).
242. Ferrario, C. R. *et al.* The rate of intravenous cocaine administration alters c-fos mRNA expression and the temporal dynamics of dopamine, but not glutamate, overflow in the striatum. *Brain research* **1209**, 151–6 (2008).
243. Woolverton, W. L. & Wang, Z. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *European journal of pharmacology* **486**, 251–7 (2004).
244. Volkow, N. D. *et al.* Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* **67**, 1507–15 (2000).
245. Nestler, E. J. Molecular neurobiology of addiction. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions* **10**, 201–17 (2001).
246. Hyman, S. E. & Malenka, R. C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature reviews. Neuroscience* **2**, 695–703 (2001).
247. Pickens, R., Dougherty, J. & Thompson, T. in *Minutes of the Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence* (NAS-NRC) 5805–5811 (1969).
248. Crombag, H. S., Ferrario, C. R. & Robinson, T. E. The rate of intravenous cocaine or amphetamine delivery does not influence drug-taking and drug-seeking behavior in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **90**, 797–804 (2008).
249. Liu, Y., Roberts, D. C. S. & Morgan, D. Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology* **179**, 644–651 (2005).
250. Ahmed, S. H. & Koob, G. F. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* **282**, 298–300 (1998).
251. Mantsch, J. R., Yuferov, V., Mathieu-Kia, A.-M., Ho, A. & Kreek, M. J. Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology* **175**, 26–36 (2004).

252. Ferrario, C. R. *et al.* Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biological psychiatry* **58**, 751–9 (2005).
253. Pelloux, Y., Everitt, B. & Dickinson, A. Compulsive drug seeking by rats under punishment: effects of drug taking history. *Psychopharmacology* **194**, 127–137 (2007).
254. Paterson, N. E. & Markou, A. Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport* **14**, 2229–32 (2003).
255. Ben-Shahar, O., Posthumus, E. J., Waldroup, S. A. & Ettenberg, A. Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **32**, 863–9 (2008).
256. Deneau, G., Yanagita, T. & Seevers, M. H. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia* **16**, 30–48 (1969).
257. Gawin, F. H. & Ellinwood, E. H. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med* **318**, 1173–82 (1988).
258. Goldberg, S. R. & Stolerman, I. P. *Behavioral analysis of drug dependence*. (Academic Pr, 1986).
259. Knackstedt, L. A. & Kalivas, P. W. Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **322**, 1103–9 (2007).
260. Minogianis EA, A.-N. S. Rats self-administering rapid intravenous cocaine injections take more drug and are more motivated to obtain it. (2012).
261. Brower, K. J., Hierholzer, R. & Maddahian, E. Recent trends in cocaine abuse in a VA psychiatric population. *Hospital & community psychiatry* **37**, 1229–1234 (1986).
262. Washton AM, G. M. Recent trends in cocaine: a view from the national hotline, 800-cocaine. *Adv Alcohol Subst Abuse*. **6**, 31–47 (1987).
263. ROY, E. *et al.* Drug use patterns in the presence of crack in downtown Montreal. *Drug and Alcohol Review* **31**, 72–80 (2012).
264. Leri, F., Stewart, J., Tremblay, A. & Bruneau, J. Heroin and cocaine co-use in a group of injection drug users in Montreal. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **29**, 40 (2004).
265. Briand, L. A., Flagel, S. B., Seeman, P. & Robinson, T. E. Cocaine self-administration produces a persistent increase in dopamine D2(High) receptors. *Eur Neuropsychopharm* **18**, 551–556 (2008).
266. Ben-Shahar, O. *et al.* Extended daily access to cocaine results in distinct alterations in Homer 1b/c and NMDA receptor subunit expression within the medial prefrontal cortex. *Synapse* **63**, 598–609 (2009).
267. Hayashi, M. K. *et al.* The postsynaptic density proteins Homer and Shank form a polymeric network structure. *Cell* **137**, 159–171 (2009).
268. Adams, C. D. & Dickinson, A. Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* **33**, 109–121 (1981).

269. Dickinson, A. Actions and Habits - the Development of Behavioral Autonomy. *Philos T Roy Soc B* **308**, 67–78 (1985).
270. Miles, F. J., Everitt, B. J. & Dickinson, A. Oral cocaine seeking by rats: action or habit? *Behavioral neuroscience* **117**, 927 (2003).
271. Adams, C. D. Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* **34**, 77–98 (1982).
272. Liu, Y., Roberts, D. C. & Morgan, D. Sensitization of the reinforcing effects of self-administered cocaine in rats: effects of dose and intravenous injection speed. *Eur J Neurosci* **22**, 195–200 (2005).
273. Deroche-Gamonet, V., Belin, D. & Piazza, P. V. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* **305**, 1014–7 (2004).
274. Robinson, T. E. Addicted Rats. *Science* **305**, 951–953 (2004).
275. Ahmed, S. H., Kenny, P. J., Koob, G. F. & Markou, A. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nature neuroscience* **5**, 625–6 (2002).
276. Ben-Shahar, O. M. *et al.* Extended access to cocaine self-administration results in reduced glutamate function within the medial prefrontal cortex. *Addiction Biology* (2012).
277. Coutureau, E. & Killcross, S. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behav Brain Res* **146**, 167–174 (2003).
278. Yin, H. H., Knowlton, B. J. & Balleine, B. W. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci* **19**, 181–189 (2004).
279. Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J. & Balleine, B. W. The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *The European journal of neuroscience* **22**, 513–23 (2005).
280. Balleine, B. W., Delgado, M. R. & Hikosaka, O. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *The Journal of Neuroscience* **27**, 8161–8165 (2007).
281. Yin, H. H. & Knowlton, B. J. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience* **7**, 464–476 (2006).
282. Willuhn, I., Sun, W. & Steiner, H. Topography of cocaine-induced gene regulation in the rat striatum: relationship to cortical inputs and role of behavioural context. *Eur J Neurosci* **17**, 1053–66 (2003).
283. Willuhn, I. & Steiner, H. Motor-skill learning-associated gene regulation in the striatum: effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology* **31**, 2669–2682 (2006).
284. Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z. & Graybiel, A. M. Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature* **437**, 1158–1161 (2005).
285. Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V. & Graybiel, A. M. Building Neural Representations of Habits. *Science* **286**, 1745–1749 (1999).
286. Tang, C., Pawlak, A. P., Prokopenko, V. & West, M. O. Changes in activity of the striatum during formation of a motor habit. *European Journal of Neuroscience* **25**, 1212–1227 (2007).

287. Juan J, C. Stimulant-induced adaptations in neostriatal matrix and striosome systems: Transiting from instrumental responding to habitual behavior in drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory* **83**, 93–103 (2005).
288. Porrino, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B. & Nader, M. A. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *The Journal of neuroscience* **24**, 3554–3562 (2004).
289. Vanderschuren, L. J. *et al.* Compartment-specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *Eur J Neurosci* **16**, 2462–8 (2002).
290. Wickens, J. R., Horvitz, J. C., Costa, R. M. & Killcross, S. Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *The Journal of neuroscience* **27**, 8181–8183 (2007).
291. Choi, W. Y., Balsam, P. D. & Horvitz, J. C. Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression. *The Journal of neuroscience* **25**, 6729–6733 (2005).
292. Hitchcott, P. K., Quinn, J. J. & Taylor, J. R. Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine. *Cerebral cortex* **17**, 2820–2827 (2007).
293. Zahm, D. S. *et al.* Fos after single and repeated self-administration of cocaine and saline in the rat: emphasis on the Basal forebrain and recalibration of expression. *Neuropsychopharmacology* **35**, 445 (2010).
294. Badiani, A. *et al.* Environmental modulation of amphetamine-induced c-fos expression in D1 versus D2 striatal neurons. *Behav Brain Res* **103**, 203–9 (1999).
295. Uslaner, J. *et al.* Amphetamine and cocaine induce different patterns of c-fos mRNA expression in the striatum and subthalamic nucleus depending on environmental context. *Eur J Neurosci* **13**, 1977–83 (2001).
296. Hope, B. T. *et al.* Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron* **13**, 1235–44 (1994).
297. Colby, C. R., Whisler, K., Steffen, C., Nestler, E. J. & Self, D. W. Striatal cell type-specific overexpression of DeltaFosB enhances incentive for cocaine. *J Neurosci* **23**, 2488–93 (2003).
298. McClung, C. A. *et al.* Δ FosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. *Molecular Brain Research* **132**, 146–154 (2004).
299. George, O., Mandyam, C. D., Wee, S. & Koob, G. F. Extended access to cocaine self-administration produces long-lasting prefrontal cortex-dependent working memory impairments. *Neuropsychopharmacology* **33**, 2474–2482 (2007).
300. Yuferov, V., Nielsen, D., Butelman, E. & Kreek, M. J. Microarray Studies of Psychostimulant-Induced Changes in Gene Expression. *Addiction biology* **10**, 101–118 (2005).