

Université de Montréal

Rôle du glutamate dans l'effet de l'amphétamine sur la récompense et l'activité locomotrice chez le rongeur.

par

Stéphanie Gormley

Département de Psychiatrie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M. Sc.)

en Sciences biomédicales

option Sciences psychiatriques

Mai, 2006

© Stéphanie Gormley, 2006



W

4

U58

2006

v. 126

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Rôle du glutamate dans l'effet de l'amphétamine sur la récompense et l'activité locomotrice chez le rongeur.

présenté par :

Stéphanie Gormley

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

.....Jean Séguin.....
président-rapporteur

.....Pierre-Paul Rompré.....
directeur de recherche

.....Sandra Boye.....
membre du jury

Résumé

L'auto-stimulation intracérébrale (ASI), est un modèle animal permettant d'étudier le substrat nerveux soutenant le phénomène de récompense. L'activité locomotrice exploratoire est intimement reliée à ce phénomène. Un grand nombre de résultats empiriques montrent que la neurotransmission dopaminergique mésocorticolimbique est impliquée dans la récompense et la locomotion. Les psychostimulants, comme l'amphétamine, potentialisent la récompense induite par l'ASI et augmentent l'activité locomotrice, via leur action sur la neurotransmission dopaminergique. Cependant, les résultats empiriques suggèrent l'implication d'autres neuromédiateurs tels que le glutamate. L'étude présentée dans ce mémoire avait pour but de déterminer le rôle du récepteur glutamatergique métabotropique de type 5 (mGluR 5) dans 1) la récompense induite par stimulation électrique de l'hypothalamus latéral et la potentialisation de cette effet de récompense par l'amphétamine et 2) l'activité locomotrice spontanée et l'augmentation de l'activité locomotrice induite par l'amphétamine. Pour ce faire, l'effet d'un antagoniste sélectif de mGluR 5 a été étudié (seul ou en prétraitement à l'amphétamine) sur l'ASI chez le rongeur et la locomotion. Les résultats obtenus suggèrent une implication du mGluR 5 dans l'activité locomotrice (spontanée ou induite par l'amphétamine) mais pas dans le phénomène de récompense. Il est proposé que les substrats neuronaux sous-tendant les phénomènes de récompense et de locomotion, bien que communs en certains points, diffèrent à un certain niveau. L'hypothèse selon laquelle les mGluRs 5 du noyau accumbens seraient en partie responsables de cette dissociation est discutée.

Mots clés : récepteur glutamatergique métabotropique, MPEP, auto-stimulation intracérébrale, rat.

Summary

Intracranial self-stimulation (ICSS) is an animal model which allows one to characterize the neural substrate(s) of reward. Exploratory locomotion is tightly linked to this phenomenon. To date, it is generally accepted that mesocorticolimbic dopaminergic neurotransmission is involved in reward and locomotion. Psychostimulants, like amphetamine, potentiate ICSS and stimulate locomotion, effects that are likely mediated by their action on dopaminergic neurotransmission. Several evidences suggest, however, that other neurotransmitters are involved, glutamate being one of them. The study presented here was aimed at determining the role of type 5 metabotropic glutamatergic receptor (mGluR 5) in 1) reward induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus and its potentiation by amphetamine and in 2) spontaneous and amphetamine-induced locomotor activity. The effects of a selective mGluR 5 antagonist, MPEP, was investigated (alone or in pre-treatment to amphetamine) in the ICSS model and in the locomotion paradigm. Results suggest that mGluR 5 are not part of the reward-relevant pathway but are involved in spontaneous and amphetamine-induced locomotion. It has been suggested before that ICSS and locomotion are mediated by a neural substrate that differs along its circuitry, and the findings presented in this study add further support to this hypothesis. Moreover, the hypothesis suggesting that the mGluRs 5 within the nucleus accumbens would be, in part, responsible for this dissociation is discussed.

Keywords : glutamate, amphetamine, reward, locomotor activity, metabotropic glutamatergic receptor, MPEP, intracranial self-stimulation, rat.

Table des matières

IDENTIFICATION DU JURY	II
RÉSUMÉ	III
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
REMERCIEMENTS	XI
1 LES THÉORIES DE L'APPRENTISSAGE	2
1.1 Thorndike et le concept d'apprentissage	2
1.2 Pavlov et le concept de conditionnement	3
1.3 Skinner et le concept de renforcement	4
1.3.1 Pertinence du concept de renforcement pour la survie des espèces	5
2 DÉCOUVERTE DE L'AUTO-STIMULATION INTRA-CÉRÉBRALE	6
3 LA NEUROBIOLOGIE DU SYSTÈME DE RÉCOMPENSE	7
3.1 Neuroanatomie du système de récompense	8
3.2 Neurochimie du système de récompense	10
3.2.1 La dopamine et le comportement d'ASI	10
3.2.2 La dopamine et l'effet de récompense induit par les drogues psychotropes	17
3.2.3 Identification du système dopaminergique impliqué dans la récompense	20
3.2.3.1 Implication du système dopaminergique mésocorticolimbique dans la récompense induite par l'ASI	22
Implication du système dopaminergique mésocorticolimbique dans la récompense induite par les drogues d'abus	24
3.3 Neurophysiologie du système de récompense	25
3.3.1 Propriétés physiologiques des fibres nerveuses responsables de la récompense	25
3.3.2 Relation fonctionnelle entre les structures nerveuses impliquées dans l'ASI	27
4 RELATION ENTRE RÉCOMPENSE ET ACTIVITÉ LOCOMOTRICE	29

5 IMPLICATION DU GLUTAMATE DANS LE SYSTÈME DE RÉCOMPENSE ET L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE -----	30
5.1 Le glutamate -----	30
5.2 Les récepteurs glutamatergiques métabotropiques -----	31
5.3 Implication des mGluRs 5 dans le système de récompense -----	32
5.3.1 Expression des mGluRs 5-----	32
5.3.2 Résultats démontrant l'implication des mGluRs 5 dans le système de récompense -----	33
5.3.2.1 Études d'auto-administration -----	33
5.3.2.2 Études d'auto-stimulation intra-cérébrale -----	35
5.3.2.3 Études de préférence spatiale conditionnée -----	35
5.4 Implication des mGluRs dans l'activité locomotrice -----	36
5.4.1 Implication des mGluRs 5 dans l'activité locomotrice -----	37
5.5 L'interaction entre le glutamate et la dopamine -----	38
5.5.1 Nature de l'interaction entre le glutamate et la dopamine-----	38
5.5.2 L'interaction des mGluRs avec la transmission dopaminergique -----	40
6 PERTINENCE DE L'ÉTUDE DU SYSTÈME DE RÉCOMPENSE -----	40
6.1 Effets des différentes drogues d'abus-----	40
6.2 Le concept de dépendance-----	41
7 PRÉSENTATION DE L'AMPHÉTAMINE -----	42
7.1 Utilisation de l'amphétamine -----	42
7.2 Action de l'amphétamine dans le système de récompense-----	42
7.2.1 Action dopaminergique -----	42
7.2.2 Autres actions -----	43
8 PRÉSENTATION DU PROJET DE RECHERCHE -----	45
8.1 Présentation des objectifs-----	45
8.2 Présentation des hypothèses-----	46
8.2 Présentation des hypothèses-----	46
MÉTHODOLOGIE -----	47
Expérience 1 : L'auto-stimulation intra-cérébrale -----	48
Expérience 2 : Activité locomotrice -----	50
ARTICLE SOUMIS À PSYCHOPHARMACOLOGY -----	53

CONCLUSION	85
RÉSULTATS ET HYPOTHÈSES	86
Récompense	86
Récompense	91
Activité locomotrice	91
Dissociation de la récompense et de la locomotion	93
HYPOTHÈSE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ FONCTIONNELLE DU NOYAU ACCUMBENS	95
Présentation du noyau accumbens	95
Dissociation fonctionnelle du cœur et de l'écorce du noyau accumbens	95
Implication des mGluRs 5 dans le noyau accumbens	97
Conclusion	98
SOURCES DOCUMENTAIRES	100

Liste des figures

Figure I : Figure explicative de la méthode psychophysique.....	14
Figure II : Les principaux systèmes dopaminergiques : origine et projections.....	21
Figure 1 :Rate of response per trial plotted as a function of the stimulation frequency obtained from one rat before and after a systemic injection of 1, 3 and 9 mg/kg of MPEP and of vehicle	80
Figure 2 : Changes in reward threshold and in maximal rates of responding as a function of time after three doses of MPEP and vehicle.....	81
Figure 3 : Rate of responding as a function of the stimulation frequency obtained from one rat before and after a systemic injection of vehicle + 1 mg/kg amphetamine and 9 mg/kg of MPEP + amphetamine.....	82
Figure 4 : Changes in reward threshold and in maximal rates of responding as a function of time after injection of vehicle, MPEP (9 mg/kg), vehicle + amphetamine and MPEP + amphetamine	83
Figure 5 : Ambulatory, non-ambulatory and vertical activity measured before and after drug treatment	84

Liste des abréviations

6-OHDA : 6-hydroxydopamine
8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)tétraline
ACPD : acide 1-aminocyclopentane-1,3-diacarboxilique
AMP : Adénosine monophosphate
AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoazolepropionique
AMPH : amphétamine
ANOVA : analyse de variance
ARN : acide ribonucléique
ASI : auto-stimulation intracérébrale
ATV : aire tegmentaire ventrale
BSR : brain stimulation reward
coll. : collaborateurs
CPF : cortex pré-frontal
DA : dopamine
DAG : diacylglycérol
DMSO : diméthyl sulfoxyde
FMP : faisceau médian pro-encéphalique
GABA : acide γ -amino-butérique
Glu : glutamate
HL : hypothalamus latéral
iGluR : récepteur glutamatergique ionotropique
i.p. : intra-péritonéal
IP₃ : inositol triphosphate
M50 : half-maximal rate of responding
MCPCG : α -méthyl-4-carboxyphénylglycine
MFB : medial forebrain bundle
mGluR : récepteur glutamatergique métabotropique
mGluR 5 : récepteur glutamatergique métabotropique de type 5
MPEP : 2-méthyl-6-(phényléthynyl)-pyridine

mRNA : messenger ribonucleic acid
NA : noradrénaline
NAc : noyau accumbens
NMDA : N-méthyl-D-Aspartate
PPTg : noyau tegmentaire pédonculopontin
PCP : phenylcyclidine
PLC : phospholipase C
PSC : préférence spatiale conditionnée
RC : réponse conditionnée
R/F : rate/frequency
RI : réponse inconditionnée
S-4-CPG : S-4-carboxyphenylglycine
SEM : standart error mean
SC : stimulus conditionné
SI : stimulus inconditionné
VEH : vehicle
VTA : ventral tegmental area

Remerciements

J'aimerais tout d'abord exprimer ma reconnaissance à ma famille pour leur si précieux support moral et financier sans lequel la poursuite de mes études aurait été impensable. J'aimerais aussi remercier mes amis, particulièrement Annie D. et Audrey F., qui ont su m'écouter et m'encourager lors des moments difficiles.

Je souhaite remercier Claude Bouchard pour m'avoir transmis toutes les habiletés techniques nécessaires à la réussite de mon projet. Je désire aussi remercier mon directeur de maîtrise, le Dr. Pierre-Paul Rompré pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour avoir cru en moi. Ton infatigable positivisme m'a énormément encouragée à continuer malgré les embûches.

Introduction

1. Les théories de l'apprentissage

1.1 Thorndike et le concept d'association

Les premiers travaux sur l'apprentissage chez l'animal ont été effectués par le psychologue américain Edward Thorndike en 1898. Les résultats des expériences qu'il effectua à l'aide de la "puzzle box" constituent la base empirique de la loi de l'effet qu'il a proposée. Cette loi établit pour la première fois les fondements théoriques de l'apprentissage chez l'animal. Une des expériences types qu'il a menées consiste à placer un chat préalablement privé de nourriture dans une cage où il peut percevoir de la nourriture mais ne peut l'atteindre. Pour avoir accès à la nourriture, le chat doit actionner un mécanisme, tirer sur une ficelle par exemple. Thorndike a rapporté que lors d'un premier passage dans la cage, le chat miaulait et tentait frénétiquement de s'échapper en grattant les murs de façon erratique; la conséquence de cette agitation est que le chat finit par tirer la ficelle accidentellement ce qui lui donna accès à la nourriture. Lors du passage suivant, le chat fut tout aussi agité ce qui eut pour conséquence qu'il tira sur la ficelle à nouveau et eut ainsi accès à la nourriture. Plusieurs passages dans la « puzzle box » permirent à l'animal de devenir de plus en plus efficace et d'obtenir rapidement accès à la nourriture. Après avoir répété l'expérience avec d'autres mécanismes nécessitant différents types de réponses ainsi qu'avec différentes espèces animales, Thorndike en vint à la conclusion que l'apprentissage consiste en la formation d'une association entre une situation (un stimulus) et une réponse appropriée; c'est la loi de l'effet. La loi de l'effet prédit que l'apprentissage survient si, et seulement si, la réponse a un certain effet sur l'environnement. Si la conséquence de la réponse est plaisante (exemple : présentation de nourriture), alors l'apprentissage a lieu. Si, par contre, la conséquence de la réponse

est déplaisante (exemple : choc électrique) alors la réponse est atténuée plutôt que renforcée. Thorndike définit la loi de l'effet comme suit:

« Of several responses made to the same situation, those which are accompanied or closely followed by satisfaction to the animal will, other things being equal, be more firmly connected with the situation, so that, when it recurs, they will be more likely to recur; those which are accompanied or closely followed by discomfort to the animal will, other things being equal, have their connections with that situation weakened, so that, when it recurs, they will be less likely to occur. The greater the satisfaction or the discomfort, the greater the strengthening or the weakening of the bond. » (Thorndike, E.L. (1911) Animal intelligence. New York: Macmillan)

1.2 Pavlov et le concept de conditionnement

Vers la fin des années 1920, les travaux d'Ivan Pavlov sur le réflexe conditionné ont amené de nouvelles connaissances sur le phénomène d'apprentissage. Au cours de ses travaux sur le système digestif, Pavlov a remarqué qu'en présence de la nourriture, les chiens salivaient. Suite à cette observation, il élaborait une expérience qui fit sa renommée. Pavlov associa à la présentation de la nourriture le son d'un métronome. Après plusieurs présentations simultanées des deux stimuli, il observa que le chien salivait à la seule présentation du son. Il proposa l'explication suivante. La présentation de la nourriture, le stimulus inconditionné (SI) provoque une réponse inconditionnée (RI), la salivation. Par association avec le SI, le stimulus conditionné (SC), le son, provoque une réponse conditionnée (RC), la salivation. Il est important de mentionner que dans l'expérience de Pavlov, le stimulus (SI ou SC) est présenté avant que la réponse (RI ou RC) apparaisse;

ceci est en opposition avec l'expérience de Thorndike au cours de laquelle le stimulus, la nourriture, apparaissait suite à l'émission de la réponse.

1.3 Skinner et le concept de renforcement

La publication des travaux de Pavlov eut une influence considérable dans le domaine. En effet, toute réponse apprise fut considérée comme une réponse conditionnée peu importe le type d'apprentissage, qu'il fut «Pavlovien» ou «Thorndikien». En 1935, Burrhus Frederic Skinner montra, au moyen de procédures expérimentales distinctes, qu'il existait au moins deux types de relation entre le stimulus et la réponse. Il proposa les concepts de « réponse opérante », de « renforcement » et de « répondante ». La réponse opérante est produite par le sujet et est influencée par sa conséquence (c'est-à-dire, l'apparition ou la disparition d'un stimulus). L'expérience suivante effectuée par Skinner permet de mieux comprendre la signification des concepts de réponse opérante et de renforcement. Il plaça un rat dans une enceinte de test dans laquelle se trouvait un levier; l'appui sur le levier avait pour conséquence de déclencher l'apparition d'une petite quantité de nourriture. Or Skinner constata qu'après un certain temps passé dans l'enceinte, l'animal appuyait systématiquement sur le levier afin d'obtenir la nourriture. La boîte de Skinner n'est donc qu'une modification de la « puzzle box » de Thorndike. C'est à partir de l'observation de la rétroaction positive de la nourriture sur la réponse que Skinner énonça les concepts de réponse opérante et de renforcement. La répondante, quant à elle, est provoquée et contrôlée par un stimulus déjà présent. L'expérience de Pavlov décrite précédemment illustre un exemple de ce type de réponse. Dans cette dernière, la salivation, qu'elle soit conditionnée ou non, est la répondante provoquée par la présentation de la nourriture (SI) ou du son du métronome (SC). La réponse opérante

est donc considérée comme une action qui déclenche l'apparition ou la disparition d'un stimulus alors que la répondante est plutôt vue comme une réponse interne telle qu'une émotion ou la sécrétion hormonale provoquée par la présence du stimulus.

Selon la théorie élaborée par Skinner, tout stimulus qui a pour conséquence d'augmenter la probabilité d'apparition de la réponse opérante est un renforcement. Skinner fit la distinction entre le renforcement dit « positif » et le renforcement dit « négatif ». Un renforcement est considéré positif lorsque la réponse comportementale est effectuée dans le but de déclencher l'apparition d'un stimulus plaisant (tel que de la nourriture) alors qu'un renforcement est considéré négatif lorsque la réponse a pour conséquence la disparition, ou l'évitement, d'un stimulus déplaisant (tel un choc électrique). Dans le contexte théorique « Skinnerien », un renforcement positif est aussi appelé récompense. Le concept de punition est à l'opposé du concept de renforcement dans la mesure où le stimulus entraîne une diminution plutôt qu'une augmentation de la probabilité d'apparition d'une réponse opérante. Par exemple, si la réponse (la pression d'un levier) entraîne l'apparition d'un stimulus aversif (tel qu'un choc électrique), alors le sujet cessera de répondre; le stimulus est donc considéré comme une punition. Toutefois, si la réponse opérante a pour conséquence l'évitement d'un stimulus aversif (le choc électrique), alors le sujet augmentera son taux de réponse, le stimulus est donc considéré comme un renforcement négatif.

1.3.1 Pertinence du concept de renforcement pour la survie des espèces

La théorie de Skinner prend une place importante lorsqu'elle est prise dans le contexte de la survie de l'organisme et des espèces. Dans ce contexte, la pertinence de

stimuli tels l'eau, la nourriture ou un partenaire sexuel réceptif (qui sont des renforcements positifs) peut difficilement être contestée. Par exemple, l'activité exploratoire émise par un animal est la première étape du phénotype comportemental d'appétence¹, lui permettant de trouver satisfaction à ses besoins fondamentaux et elle sera ainsi renforcée (l'importance de l'activité exploratoire sera discutée plus loin). Dans cet exemple, l'activité exploratoire correspond à la réponse opérante telle que décrite par Skinner alors que le ou les stimulus(i) qui comble(nt) le(s) besoin(s) correspond(ent) au renforcement.

L'élaboration de la théorie Skinnerienne et sa pertinence pour la survie de l'organisme et de l'espèce a conduit à l'hypothèse de l'existence d'un système neuronal qui sous-tend ce type d'apprentissage et qui est présent chez les espèces de tous les niveaux de l'échelle phylogénétique. Cette hypothèse suppose que le système neuronal en question est activé par un stimulus ayant la propriété de renforcement positif.

2. Découverte de l'auto-stimulation intra-cérébrale

Dans les années 50 James Olds et Peter Milner, deux chercheurs de l'université McGill, ont fait une découverte importante qui a apporté un appui empirique non équivoque à l'hypothèse de l'existence d'un circuit neuronal qui sous-tend le phénomène de renforcement positif (Olds et Milner, 1954). Dans le but de mieux comprendre le rôle du système réticulé activateur (SRA) dans le phénomène d'apprentissage, Olds implanta une électrode de stimulation dans le cerveau de plusieurs rats. Les rats furent ensuite

¹ L'appétence est définie comme étant une tendance qui porte l'être vers ce qui peut satisfaire ses besoins, ses instincts, ses penchants naturels.

placés dans des enceintes de test et Olds leur administra une stimulation électrique intracérébrale à chaque fois qu'ils retournaient à un endroit précis de l'enceinte. Il remarqua que la stimulation électrique déclenchait une réponse exploratoire intense de l'environnement; les rats semblaient rechercher la source de la stimulation. Il remarqua également qu'un des rats avait tendance à explorer continuellement le même endroit de l'enceinte, soit celui où il recevait la stimulation électrique. Il pensa d'abord qu'il était en présence d'un phénomène de curiosité, mais après plusieurs observations, il supposa que la stimulation électrique était plaisante et que l'animal cherchait à l'obtenir. S'inspirant alors de la théorie de Skinner il réalisa, avec l'aide de son collègue Peter Milner, l'expérience suivante. Il plaça l'animal dans une enceinte dans laquelle il avait fixé un levier; l'appui sur le levier avait pour conséquence de déclencher la stimulation électrique. Il administra à l'animal une stimulation électrique à chaque fois qu'il s'approchait du levier. C'est alors qu'ils constatèrent que l'animal apprit rapidement à appuyer sur le levier pour obtenir la stimulation; c'était la découverte du comportement d'autostimulation intracérébrale (ASI). Cette découverte amena donc un appui empirique à l'hypothèse de l'existence d'un système neuronal sous-tendant le renforcement positif; elle marqua le début de la recherche sur la neurobiologie du système de récompense.

3. La neurobiologie du système de récompense

La découverte de Olds et Milner suscita beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique. L'observation en laboratoire d'un comportement d'ASI chez un grand nombre d'espèces de niveau évolutif différent dont le poisson, la poule, le rat, le lapin, le chat, le chien, la chèvre, le dauphin, le singe et même l'homme (Olds, 1969) a confirmé

sa pertinence phylogénétique. Ainsi un grand nombre de chercheurs ont orienté, ou réorienté, leurs travaux afin de mettre en évidence les caractéristiques anatomiques, neurochimiques et physiologiques du système neuronal responsable du phénomène de la récompense.

3.1 Neuroanatomie du système de récompense

La première expérience sur l'ASI effectuée par Olds et Milner en 1954 fut certes la première étude neuroanatomique du système de récompense. Ils ont rapporté que sept des quinze rats testés avaient acquis le comportement d'ASI et que ce comportement pouvait être induit par la stimulation électrique du septum, du cortex cingulé et du faisceau mamillo-thalamique. Les travaux effectués par la suite par de multiples équipes de recherche ont montré que la stimulation électrique de dizaines de sites dans le système nerveux central pouvait induire un comportement d'ASI. Tout d'abord, dans le myélocéphale, la portion la plus caudale du cerveau, Carter et Phillips (1975) ont montré la présence de sites soutenant l'ASI dans la région du noyau solitaire alors que Corbett et Wise (1979) ont démontré l'existence de sites dits « positifs » à l'ASI au niveau du noyau du nerf trijumeau. Dans la région pontine, une bande de sites positifs à l'ASI a été localisée entre le plancher du quatrième ventricule et la limite dorsale des noyaux pontins (Rompré et Miliareisis, 1985; Rompré et Boye 1989); les sites soutenant l'ASI étant surtout regroupés autour de la ligne médiane. Deux régions contiennent des sites positifs en plus forte densité que ceux identifiés précédemment, soit la région du raphé dorsal et celle du raphé médian. L'ASI dans le mésencéphale a été rapportée par plusieurs auteurs (Olds et coll., 1960; Routtenberg et Malsbury, 1969). Les sites positifs sont majoritairement localisés dans, et près de, la partie compacte de la substance noire

(Huang et Routtenberg, 1971; Prado-Alcala et coll., 1975) et l'aire tegmentaire ventrale (ATV) (Liebman et coll., 1973), ce qui a été confirmé par plusieurs études (Corbett et Wise, 1980; Rompré et Miliareisis, 1985; Forgie et Shizgal, 1993). Dans le diencéphale, les sites positifs se trouvent le long de l'axe antéro-postérieur du faisceau médian pro-encéphalique (FMP)², particulièrement au niveau de l'hypothalamus latéral (HL). Selon Gratton et Wise (1983) les principales régions positives se trouvent sous la zona incerta et s'étendent latéralement à partir du fornix jusqu'à la pointe médiane de la capsule interne. Blander et Wise (1989) ont également montré la présence de plusieurs sites positifs au niveau de la stria medullaris, un faisceau qui relie les noyaux habénulaires à certains noyaux prosencéphaliques antérieurs. Des sites soutenant l'ASI furent également localisés dans certains noyaux thalamiques, les régions médianes étant plus denses que les régions latérales (Clavier et Gerfen, 1982). Au niveau du prosencéphale, la stimulation électrique de diverses régions recevant des afférences du FMP (et/ou lui fournissant des efférences) induit l'ASI; ces régions comprennent l'hippocampe (Olds et Olds, 1963; Campbell et coll., 1978), le septum (Olds et Milner, 1954), le cortex pré-frontal (CPF), le striatum, le noyau accumbens (NAc), l'amygdale et le bulbe olfactif (Prado-Alcala et Wise, 1984).

En résumé, les travaux portant sur la neuroanatomie du système de récompense ont mis en évidence la nature plutôt diffuse de la distribution des sites soutenant l'ASI. Il convient de mentionner qu'étant donné la facilité avec laquelle l'ASI est acquise par la stimulation électrique du FMP, l'HL a constitué, et constitue toujours, le site de

² Le faisceau médian pro-encéphalique est un regroupement de fibres nerveuses passant par le noyau hypothalamique latéral, la région pré-optique et la substantia innominata et projetant vers diverses régions prosencéphaliques telles que le septum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif et le cortex pré-frontal.

stimulation utilisé dans la grande majorité des études visant à identifier les caractéristiques neurobiologiques du système de récompense.

3.2 Neurochimie du système de récompense

3.2.1 La dopamine et le comportement d'ASI

James Olds fut aussi le premier à réaliser des études dans le but d'identifier le ou les neuromédiateurs chimiques du circuit neuronal responsable du comportement d'ASI. En 1956, avec des collègues, il montra que les tranquillisants majeurs tels que la réserpine et la chlorpromazine, deux antagonistes³ fonctionnels de la neurotransmission catécholaminergique, atténuent le comportement d'ASI induit par la stimulation électrique de l'HL chez le rat (Olds et coll., 1956). Plusieurs études ont par la suite confirmé que l'inhibition et la facilitation de la neurotransmission catécholaminergique inhibait et augmentait respectivement le comportement d'ASI. La première hypothèse proposée pour expliquer ces résultats est que la noradrénaline (NA) constituait le neuromédiateur chimique principal du circuit neuronal qui sous-tend le phénomène de récompense. Toutefois, cette hypothèse fut rapidement rejetée pour laisser place à l'hypothèse dopaminergique. Les premiers résultats empiriques en appui à cette dernière hypothèse vinrent d'une expérience qui avait pour objectif de déterminer l'effet sur le comportement d'ASI des différents isomères⁴ de l'amphétamine, la *d*-amphétamine et la *l*-amphétamine (Philips et Fibiger, 1973). L'amphétamine induit la relâche spontanée des monoamines et empêche leur recapture par les transporteurs membranaires (Heikkila et

³ Un antagoniste est un composé qui bloque un récepteur empêchant ainsi un quelconque agoniste d'éliciter une réponse physiologique. Un antagoniste n'a pas d'activité biologique qui lui est propre.

⁴ Des isomères sont des composés ayant la même formule chimique brute auxquels la disposition différente des atomes confèrent des propriétés différentes.

coll., 1975). Aussi, à forte dose, l'amphétamine inhibe la monoamine oxydase⁵ ce qui réduit la dégradation des monoamines. Or ce qui distingue les deux isomères, c'est leur action différente sur la neurotransmission catécholaminergique; la *d*-amphétamine est beaucoup plus efficace que la *l*-amphétamine sur la neurotransmission dopaminergique mais d'efficacité égale sur la neurotransmission noradrénergique (Heikkila et coll., 1975). Les résultats obtenus dans l'expérience de Phillips et Fibiger (voir ci-haut) ont montré que l'effet de potentialisation de la *d*-amphétamine sur le comportement d'ASI est supérieur à celui de la *l*-amphétamine, ce qui les amena à conclure que la DA, et non la NA, est le neuromédiateur chimique important. D'autres études ont permis d'exclure un rôle pour la NA dans l'ASI dans la mesure où les agents pharmacologiques qui atténuent la neurotransmission noradrénergique atténuent peu, ou pas, l'effet renforçant de la stimulation électrique de l'HL (Fouriez et coll., 1978; Gallistel et Freyd, 1987). L'utilisation du modèle d'ASI a, de sûrccroit, permis de mettre en évidence l'action de différentes drogues abusées par l'homme sur le circuit neuronal de la récompense. En effet, il a été démontré que l'amphétamine, la cocaïne, la morphine et la nicotine potentialisent l'effet renforçant de la stimulation électrique de l'HL (Wise, 1996). Le lien entre l'effet de ces drogues sur l'ASI et l'implication du système dopaminergique dans l'ASI réside dans le fait qu'ils possèdent une propriété commune, celle d'activer la neurotransmission dopaminergique (Wise, 2002).

Il a aussi été démontré que les neuroleptiques (drogues utilisées pour le traitement des symptômes psychotiques) qui sont des antagonistes de la transmission dopaminergique atténuent l'ASI (Wise, 1978). Puisque à fortes doses, les neuroleptiques produisent des effets neurologiques importants, dont un

⁵ La monoamine oxydase est une enzyme responsable de la dégradation des différentes monoamines.

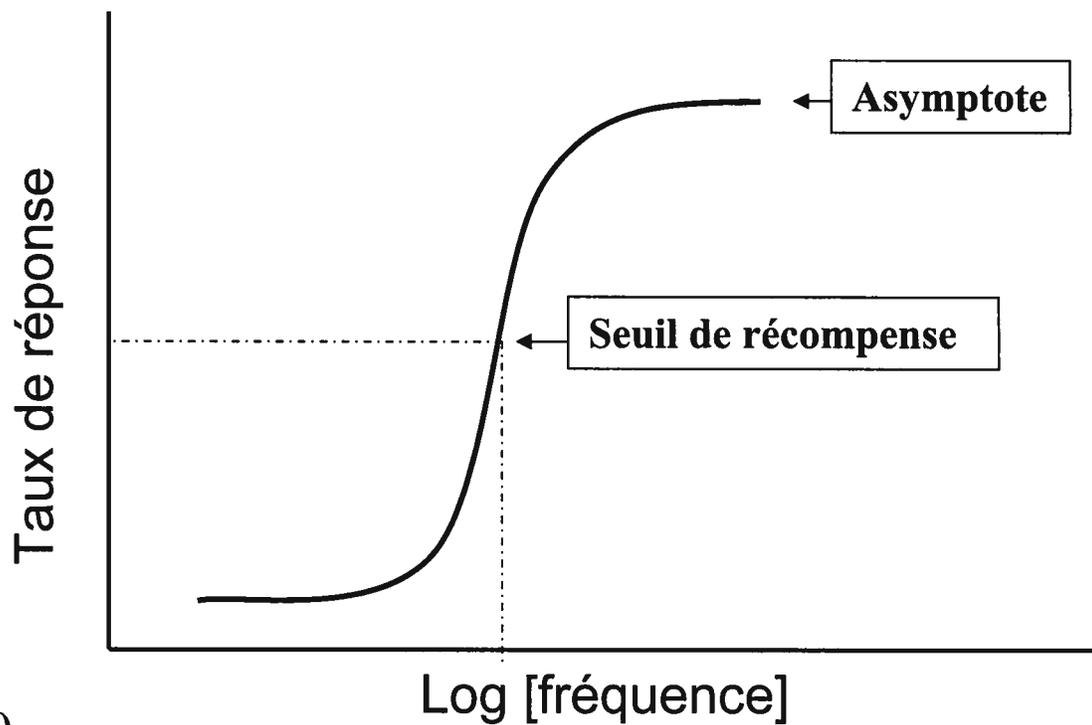
dysfonctionnement moteur, la question fut soulevée à savoir si la réduction de l'ASI produite par ces drogues était due i) à une atténuation de la valeur renforçante de la stimulation électrique ou ii) à un déficit de la capacité motrice de l'animal.⁶ Dans le but de répondre à cette question, on compara le profil de la diminution du taux de réponses induit par différentes doses de pimozide (un neuroleptique) à celui induit par la réduction de l'intensité de la stimulation électrique (Fouriezios et Wise, 1976; Fourszios et coll. 1978). La similitude des résultats a permis aux auteurs de conclure que le pimozide atténue l'ASI en réduisant la valeur renforçante de la stimulation électrique et non pas en induisant un déficit moteur qui réduit la capacité de produire la réponse opérante. C'est toutefois la méthode psychophysique (Edmonds et Gallistel, 1974; Miliaressis et coll., 1986; Miliaressis et Rompré, 1987) qui permet de démontrer de façon non équivoque que le pimozide atténue la valeur renforçante de la stimulation électrique. Il est pertinent ici d'ouvrir une parenthèse afin d'expliquer cette procédure expérimentale. La méthode psychophysique consiste à tracer, ou à déterminer, la courbe qui décrit l'amplitude de la réponse opérante en fonction de l'intensité de la stimulation électrique; cette dernière étant déterminée par la fréquence des pulsions à l'intérieur de chaque salve de stimulation. Cette courbe prend généralement la forme d'une demi-sigmoïde, caractérisée par une portion ascendante suivie d'une portion asymptotique (voir la figure I); elle est fort similaire à la courbe dose-réponse obtenue dans les études pharmacologiques. La courbe peut se déplacer sur l'axe des abscisses (fréquences des pulsions) sous l'effet d'une variable indépendante (une drogue par exemple), soit vers la gauche soit vers la droite. Un déplacement vers la droite reflète une atténuation de l'efficacité renforçante

⁶ Seront présentées ici, les études concernant le modèle d'ASI seulement; les études se rapportant à la controverse sur la nature de l'effet des neuroleptiques sur le phénomène de récompense utilisant un autre modèle seront présentées plus loin dans cet ouvrage.

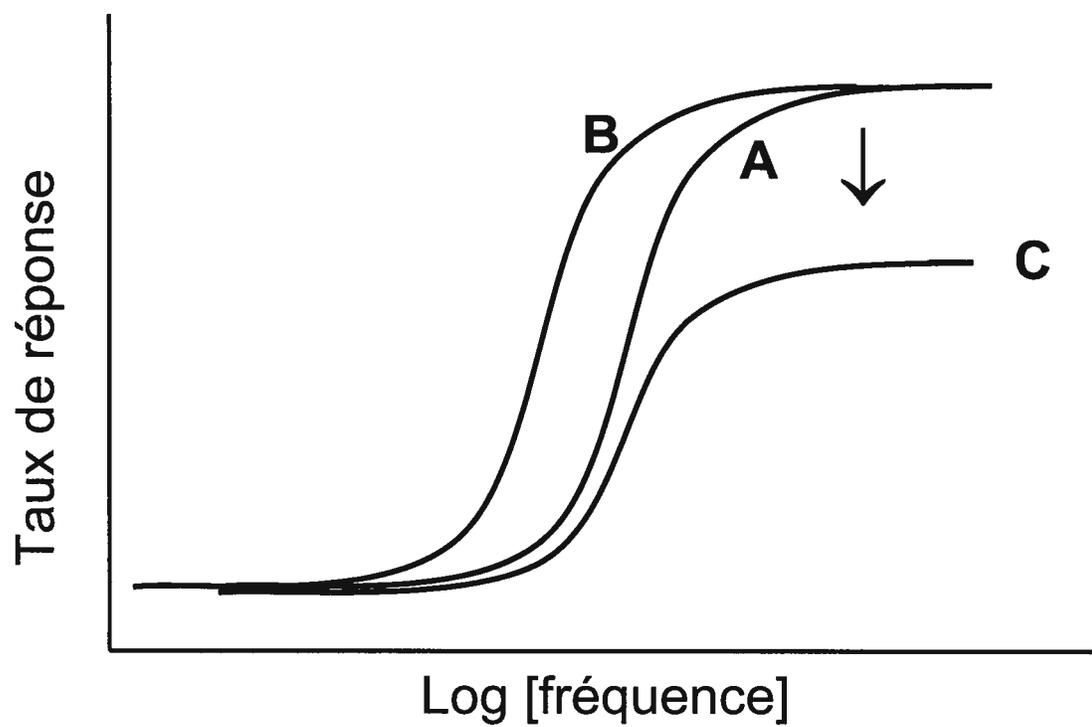
de la stimulation; il est nécessaire d'augmenter la fréquence des pulsions afin que l'animal produise la réponse. À l'opposé, un déplacement vers la gauche reflète une augmentation de l'efficacité renforçante de la stimulation; la fréquence des pulsions requise pour induire la réponse est donc réduite (voir courbe B de la figure Ib). Par contre, un déplacement vertical de la courbe, c'est à dire une réduction de la partie asymptotique ainsi que de l'inclinaison de la portion ascendante (la pente de la courbe), indique que la variable indépendante a produit une atténuation de la capacité de l'animal à produire la réponse, elle a donc réduit la performance (voir courbe C de la figure Ib). La méthode psychophysique permet donc de dissocier l'effet spécifique d'une variable (indépendante) sur le renforcement de l'effet spécifique sur la réponse motrice. L'effet spécifique sur le renforcement est quantifié au moyen de l'indice M50 qui est défini comme la fréquence des pulsions requise pour induire un taux de réponses égal à 50% du taux maximal (niveau asymptotique); il est appelé « seuil de récompense » (voir la figure Ia). Dans les sections suivantes le terme « seuil de récompense » sera utilisé pour faire référence à la mesure obtenue au moyen de la méthode psychophysique.

Figure I : Figure explicative pour la méthode psychophysique

A)



B)



Des études récentes faisant usage de la méthode psychophysique ont donc permis de confirmer que la dopamine est un neurotransmetteur mis à contribution dans l'effet de récompense induit par la stimulation électrique intracérébrale. Gallistel et Karras (1984) ont montré que le pimozide augmente de façon dose-dépendante le seuil de récompense alors que la *d*-amphétamine le diminue. Ils montrèrent également que le pimozide annule l'effet de la *d*-amphétamine sur le seuil de récompense ce qui suggère que ces deux substances agissent en compétition sur un même système neurochimique, à savoir le système dopaminergique. Miliareisis et coll. (1986) ont montré, à l'instar de Gallistel et Karras, que le pimozide produit une augmentation du seuil de récompense lorsque l'ASI est induit par la stimulation électrique du raphe dorsal, ce qui suggère que l'implication de la dopamine n'est pas limitée au circuit de la récompense activé par la stimulation du FMP. Rompré et Wise (1989) ont confirmé les résultats de Miliareisis et coll. (1986) et montré que l'activation des neurones dopaminergiques de l'ATV renverse l'effet atténuateur du pimozide sur la récompense. Rompré et Bauco (1990) ont enfin montré que le SCH-23390, un antagoniste aux récepteurs à dopamine de type 1, augmente également le seuil de récompense et que cet effet est renversé par le GBR-12909, un bloqueur sélectif de la recapture de la dopamine. D'autres études ont montré que l'haloperidol, le α -flupenthixol et la clozapine, des antagonistes de la neurotransmission dopaminergique, augmentent le seuil de récompense (Stellar et coll., 1983; Greenshaw, 1993; Boye et Rompré, 2000). Les résultats de ces études ont permis d'éliminer la controverse concernant la spécificité de l'effet des antagonistes dopaminergiques sur la récompense et d'ainsi confirmé l'implication de la DA dans ce phénomène.

Quoique l'implication de la DA dans le phénomène de récompense ne soit pas remise en question, son rôle en tant que neurotransmetteur demeure toujours sujet de

discussion. Gallistel (1986) fut l'un des premiers à proposer que la DA ne constitue pas un neurotransmetteur du circuit neuronal de la récompense mais plutôt un neuromodulateur. Quelques années plus tard, Miliaressis et coll. (1991), sur la base des résultats obtenus à l'aide de la technique de microdialyse *in vivo* attribuèrent un rôle permissif à la DA dans la transmission du signal de récompense induit par la stimulation électrique du FMP. Leur conclusion est basée sur le fait que la concentration extracellulaire de DA dans le NAc est en corrélation avec les paramètres de la stimulation (durée et intensité des pulsions de chaque salve) et non avec l'efficacité renforçante de la stimulation (le seuil de récompense). Leur conclusion est valide dans la mesure où le NAc fait partie du circuit neuronal de la récompense. Cette conclusion, suggérant un rôle de neuromodulateur de la DA sur la transmission du signal de récompense, permettrait de déduire que plusieurs autres neurotransmetteurs tels que la sérotonine, l'acétylcholine, l'acide γ -amino-butérique (GABA) et le glutamate pourraient aussi être considérés comme des candidats pouvant jouer un rôle potentiel dans le phénomène de récompense (Wise, 2002). En effet, plusieurs études ont suggéré une implication de la sérotonine dans le phénomène d'ASI, particulièrement au niveau du noyau raphé (Miliaressis, 1977; Van der Kooy et coll., 1978). Par exemple, l'injection de 8-OH-DPAT (un agoniste des autorécepteurs sérotoninergiques somatodendritiques) directement dans le raphé facilite l'ASI (Fletcher et coll. 1995; Harrison et Markou, 2001; Ahn et coll. 2005). De plus, la stimulation électrique du FMP entraîne l'augmentation des niveaux de métabolites de la sérotonine dans le NAc (Nakahara et coll., 1989a). De la même façon, une grande quantité d'études supportent l'implication de l'acétylcholine dans l'ASI du FMP (Yeomans et coll. 1985; Yeomans, 1989; Yeomans et coll. 1993; Wise et coll. 1998). Il a été démontré par exemple, que la diminution du seuil d'ASI induite par la nicotine (due à

la stimulation des récepteurs dopaminergiques) résulte de l'activation des récepteurs cholinergiques nicotiniques (Ivanová et Greenshaw, 1997). De plus, l'ASI du FMP provoque la relâche d'acétylcholine dans l'ATV ainsi que dans le noyau tegmentaire pédonculopontin (PPTg), une structure regroupant des neurones cholinergiques (Rada et coll. 2000; Chen et coll. 2006). D'autres études suggèrent plutôt une implication du GABA dans le phénomène d'ASI (Zarevics et Setler 1981; Singh et coll., 1997). L'implication des neurones GABAergiques au niveau de l'ATV est surtout mise en évidence par l'action des opiacés sur le système de récompense (Wise, 1998). De plus, les principales afférences du NAc sont des neurones GABAergiques. L'utilisation d'agoniste ou d'antagoniste des récepteurs GABAergiques ont amené des résultats variés (Sandner et coll. 1996; Macey et coll. 2001; Bossert et Franklin 2003; Slattery et coll. 2005) démontrant la nature complexe de l'implication du GABA dans l'ASI. Le glutamate joue lui aussi un rôle dans la transmission du signal de récompense (Herberg et Rose, 1990) via différents types de récepteurs; l'implication du glutamate sera discutée plus en détails dans les pages suivantes.

2.2 La dopamine et l'effet de récompense induit par les drogues psychotropes

L'utilisation d'un modèle similaire à l'ASI, l'auto-administration intraveineuse ou intracérébrale de drogues, a permis de démontrer que plusieurs drogues peuvent agir comme un renforcement positif (récompense). Dans ce modèle, l'animal doit produire une réponse opérante dans le but d'obtenir une petite quantité de drogue qui est injectée par voie intraveineuse ou encore directement dans le cerveau. Lorsque la drogue agit comme un renforcement positif, l'animal apprend rapidement à produire la réponse opérante pour obtenir une injection. En début de séance, le taux de réponses est élevé, ce

qui permet à l'animal d'obtenir plusieurs injections en un court laps de temps, donc d'élever rapidement la concentration plasmatique de drogue (dans le cas d'injections par voie intraveineuse). Par la suite, les réponses sont plus espacées dans le temps; l'animal tente de maintenir un niveau plasmatique de la drogue qui lui procure un effet de récompense. Toutes les drogues abusées par l'humain, par exemple les psychostimulants tel l'amphétamine et la cocaïne, les opiacés tel la morphine et l'héroïne, la nicotine, l'éthanol, le cannabis et la phencyclidine (PCP), sont des drogues qui sont auto-administrées par l'animal en laboratoire (Ikemoto et Wise, 2004).

Les expériences menées au moyen de ce modèle ont montré que l'inhibition de la synthèse des catécholamines et le blocage partiel des récepteurs catécholaminergiques augmentent le taux de réponse pour l'obtention de la *d*-amphétamine (réponse compensatoire) (Wilson et Schuster, 1972). Lorsque des antagonistes sélectifs à l'une ou l'autre des catécholamines sont utilisés, les résultats montrent que ce sont les antagonistes dopaminergiques et non noradrénergiques qui altèrent l'auto-administration des psychostimulants (de Wit et Wise, 1977; Fibiger et coll., 1992; Woolverton, 1992). En effet, les agonistes et les antagonistes aux récepteurs noradrénergiques se sont avérés inefficaces sur l'auto-administration de la *d*-amphétamine (Risner et Jones, 1976). Une étude récente a confirmé que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la NA n'induisent pas de comportement d'auto-administration (Wee et coll., 2006). Par contre, les agonistes dopaminergiques directs comme l'apomorphine entraînent un patron d'auto-administration comparable à celui de la *d*-amphétamine (Baxter et coll., 1974; Yokel et Wise, 1978).

Yokel et Piekens (1974) se sont inspirés de l'expérience de Phillips et Fibiger décrite précédemment et ont comparé les deux isomères de l'amphétamine. Les résultats

ont confirmé ceux obtenus par Phillips et Fibiger à savoir que l'effet renforçant de la *d*-amphétamine est supérieur à celui de la *l*-amphétamine dans le modèle d'auto-administration. Ces résultats viennent donc renforcer l'hypothèse du rôle de la DA et non la NA dans l'effet de récompense de l'amphétamine.

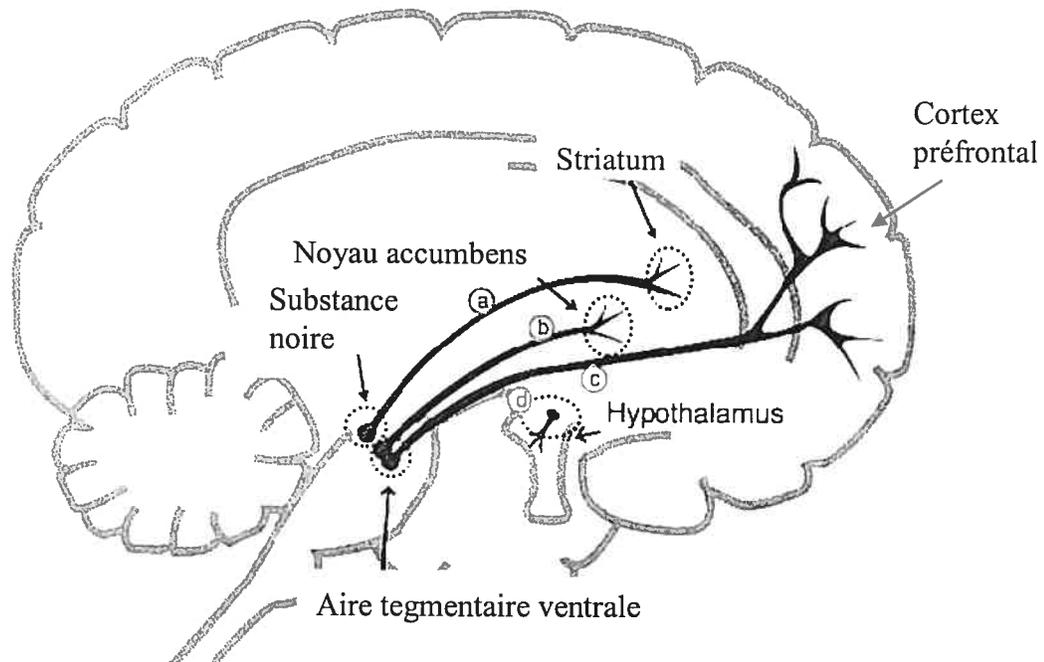
Le modèle d'auto-administration, à l'instar de la méthode psychophysique, a permis de résoudre la controverse concernant la nature spécifique de l'effet des neuroleptiques sur la récompense. Dans le modèle d'auto-administration, la réduction de la quantité (par la réduction de la concentration) de drogue délivrée pour chaque réponse opérante provoque l'augmentation du nombre de réponses (phénomène de compensation); l'animal tente de maintenir le niveau plasmatique de drogue qui lui procure un effet de récompense (Pickens et Harris, 1968). Donc, si les neuroleptiques atténuent l'effet de récompense des drogues, le taux de réponses devrait augmenter; par contre s'ils induisent un déficit moteur, le taux de réponses devrait diminuer. Yokel et Wise (1976) ont montré que l'administration de pimozide provoque l'apparition d'une réponse compensatoire chez l'animal qui s'auto-administre l'amphétamine; un effet qui a été répliqué suite à l'utilisation d'autres antagonistes dopaminergiques tels que l'halopéridol (Davis et Smith, 1975), le raclopride (Fletcher, 1998) et le remoxipride (Amit et Smith, 1992), le SCH23390 et le sulpiride (Phillips et coll., 1994). De la même façon, plusieurs études ont montré que différents antagonistes dopaminergiques diminuent l'effet renforçant de la cocaïne chez l'animal (Roberts et Vickers, 1984; Roberts et Vickers, 1987; Bergman et coll., 1990; Britton et coll., 1991; Hubner et Moreton, 1991; Caine et Koob, 1994; Richardson et coll., 1994) Ainsi, on montra dans le modèle d'auto-administration, tout comme dans le modèle d'ASI, que les antagonistes

dopaminergiques inhibaient bel et bien l'effet renforçant des drogues et non la capacité motrice de l'animal, ce qui appuie l'implication de la DA dans le phénomène de récompense.

3.2.3 Identification du système dopaminergique impliqué dans la récompense

Suite à la mise en évidence de l'implication de la DA dans la récompense, on utilisa les modèles d'ASI et d'auto-administration afin d'identifier quel système dopaminergique était en cause. On identifie généralement les voies nerveuses dopaminergiques selon leur origine et leurs sites de projection; ces voies nerveuses dopaminergiques sont principalement regroupées en quatre différents systèmes (voir figure II). Suite à plusieurs études, le système dopaminergique mésocorticolimbique fut présenté comme étant celui impliqué dans le phénomène de récompense. Les fibres dopaminergiques suggérées pour être impliquées dans le phénomène de récompense sont donc celles, entre autres, originant de l'ATV et projetant rostralement, via le FMP, au NAc et au CPF.

Figure II : Les principaux systèmes dopaminergiques : origine et projections



	Nom du système	Origine	Projections
a	Nigrostriatal	Substance noire	Striatum (noyau caudé et putamen)
b	Mésolimbique	Aire tegmentaire ventrale	NAc et Système limbique (amygdale, hippocampe, aire septale)
c	Mésocortical	Aire tegmentaire ventrale	Cortex préfrontal
d	Tubéroinfundibulaire	Hypothalamus	Hypophyse

Adaptée de : http://www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2004/nottingham_chong/Bbiological.htm

3.2.3.1 Implication du système dopaminergique mésocorticolimbique dans la récompense induite par l'ASI

Il fut mentionné précédemment que les psychostimulants, tout comme la majorité des drogues d'abus, potentialisent l'effet de la stimulation électrique du FMP, c'est-à-dire, qu'ils diminuent le seuil de récompense d'ASI tel que décrit par la méthode psychophysique (Wise, 1980; Wise, 1996). Cet effet des psychostimulants sur la valeur renforçante de la stimulation électrique semble se produire via leur action sur la DA au niveau du NAc. Par exemple, l'amphétamine, qu'elle soit administrée de façon systémique (Wise et Munn, 1993) ou directement dans le NAc (Colle et Wise, 1988; Ranaldi et Beninger, 1994), diminue le seuil de récompense de l'ASI. L'injection d'antagoniste dopaminergique directement dans le NAc atténue sur l'ASI (Stellar et coll., 1983; Nakajima et O'Regan, 1991). Par ailleurs, l'injection d'agoniste aux récepteurs opiacés directement dans l'ATV potentialise l'ASI et augmente la sécrétion synaptique de DA dans le NAc (Rompré et Wise, 1989; Leone et coll., 1991; Bauco et coll., 1993).

Il a également été démontré que la stimulation électrique du FMP, au niveau de l'HL, provoque une augmentation des concentrations de DA (Hernandez et Hoebel, 1988b) ainsi que de ses métabolites (Hernandez et Hoebel, 1988a) au niveau du NAc. De plus, des études électrochimiques ont montré que les stimulations de l'HL et de l'ATV induisent toutes deux une augmentation du signal électrochimique correspondant à l'oxydation de la DA au niveau du NAc et que l'amplitude de ce signal est positivement corrélée avec l'intensité de la stimulation électrique ainsi qu'avec le taux d'ASI (Gratton et coll., 1988; Phillips et coll., 1989; Blaha et Phillips, 1990). Dans ces dernières études, il a aussi été montré que l'administration d'un inhibiteur de la recapture de DA tel la

cocaïne, la nomifensine ou le GBR 12909 (traitements reconnus pour faciliter l'ASI) potentialise l'augmentation du signal électrochimique alors que l'injection d'un bloqueur de la recapture de la NA (la desipramine) n'avait aucun effet significatif (Blaha et Phillips, 1990). Ces résultats supportent donc spécifiquement l'implication des voies dopaminergiques mésocorticolimbiques. De plus, des études de microdialyse *in vivo* ont démontré que l'ASI induit par la stimulation de l'ATV et du FMP provoque une augmentation de la relâche de DA ainsi qu'une augmentation de son métabolisme au niveau du NAc (Fiorino et coll., 1993; Nakahara et coll., 1989b), du CPF (Nakahara et coll., 1992), et de l'ATV (You et coll., 2001). De la même façon, la stimulation électrique du CPF induit une augmentation de la relâche de DA au niveau du NAc (You et coll., 1998). Mis en commun, ces résultats suggèrent donc que la stimulation électrique des sites qui supportent l'ASI active la voie dopaminergique mésocorticolimbique. Il a aussi été démontré que l'augmentation de la relâche de DA au niveau du NAc suite à la stimulation du FMP ou du CPF a lieu, peu importe que la stimulation soit obtenue grâce à une réponse opérante de l'animal (auto-stimulation) ou qu'elle soit délivrée par l'expérimentateur (Nakahara et coll., 1989a; You et coll., 1998), démontrant ainsi que le comportement opérant lui-même n'est pas responsable de la relâche de DA.

Ces résultats apportent donc un fort soutien empirique à l'hypothèse d'une implication majeure des voies dopaminergiques mésocorticolimbiques dans la récompense.

3.2.3.2 Implication du système dopaminergique mésocorticolimbique dans la récompense induite par les drogues d'abus

Il a été démontré, grâce au modèle d'auto-administration, que plusieurs classes de drogues psychotropes peuvent agir à titre d'agent renforçant positif. Ces substances sont aussi celles régulièrement consommées et abusées par l'humain. Comme pour l'ASI, l'administration de drogues d'abus élève la concentration de DA dans les régions dopaminergiques terminales, particulièrement au niveau du NAc. Cet effet sur la relâche dopaminergique a été démontré pour l'amphétamine, la cocaïne, les opiacés, la nicotine, l'éthanol, le PCP et le cannabis (Di Chiara et Imperato, 1988; Wise, 1996). Ces résultats démontrent que toutes les drogues d'abus, dont l'effet positif sur le système de récompense est reconnu, ont comme point commun d'activer les voies dopaminergiques mésocorticolimbiques. Dans les lignes qui suivent les études soutenant l'importance du système dopaminergique mésocorticolimbique dans l'effet de récompense des psychostimulants seront présentées. Premièrement, des lésions excitotoxiques (6-OHDA) au niveau du NAc bloquent ou atténuent l'effet de récompense induit par l'injection intraveineuse de cocaïne (Roberts et coll., 1977; Roberts et coll., 1980) et d'amphétamine (Lyness et coll., 1979). Deuxièmement, l'auto-administration intracérébrale de différents psychostimulants a pu être obtenue dans les régions terminales dopaminergiques. En effet, il a été montré que des rats produisent une réponse opérante pour obtenir une injection de *d*-amphétamine directement dans le NAc (Hoebel et coll., 1983; Phillips et coll., 1994; Chevrette et coll., 2002). De la même façon, il a été démontré que des rats apprennent aussi à produire une réponse opérante pour obtenir une injection de nomifensine (inhibiteur de la recapture de DA) (Carlezon et Wise, 1995) ou de DA (Dworkin et coll., 1986) directement dans le NAc soutenant ainsi l'implication de

la DA dans cette région. Goeders et Smith (1983), quant à eux, montrèrent que la cocaïne est auto-administrée par les rats au niveau du CPF plutôt qu'au niveau du NAc. Cependant, il est à noter que l'injection de cocaïne dans le CPF augmente le métabolisme de la DA dans le NAc, ce qui donne une piste d'hypothèse à savoir pourquoi la cocaïne pourrait induire un effet de récompense lorsqu'injectée dans le CPF (Goeders et Smith, 1993). En 1995, Carlezon et coll. ont cependant réussi à observer l'auto-administration de la cocaïne dans une sous-région du NAc. Troisièmement l'auto-administration systémique de cocaïne (Sziraki et coll., 1999; Ikegami et Duvauchelle, 2004) entraîne l'augmentation de DA au niveau du NAc et du CPF. Aussi, l'auto-administration systémique d'amphétamine provoque l'augmentation de DA au niveau du NAc (Ranaldi et coll., 1999).

En bref, les résultats présentés dans cette section soutiennent fortement l'importance de la neurotransmission dopaminergique dans le phénomène de récompense particulièrement au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique.

3.3 Neurophysiologie du système de récompense

3.3.1 Propriétés physiologiques des fibres nerveuses responsables de la récompense

Les études de topographie ont montré que plusieurs sites dits positifs pour l'ASI sont localisés dans des régions du cerveau où l'on retrouve des neurones dopaminergiques. C'est à partir de cette observation que l'on émit l'hypothèse que l'effet de récompense était induit par l'activation directe des neurones dopaminergiques dans le système nerveux central; une hypothèse qui fut rejetée à la lumière des résultats neurophysiologiques. En effet, Yeomans (1979) montra que la durée de la période réfractaire des neurones du FMP responsables de l'effet de récompense est de l'ordre de

0.4 à 1.4msec, une gamme de beaucoup inférieure à celle connue des neurones catécholaminergiques. La période réfractaire d'un neurone correspond au temps nécessaire pour que le neurone se repolarise suite au passage d'un potentiel d'action (dépolariation) le long de son axone. Celle-ci est déterminée par les propriétés membranaires de l'axone telles que la densité des canaux ioniques, la résistance et la capacitance de la membrane. La période réfractaire est en corrélation inverse avec le diamètre de l'axone et, généralement, les axones myélinisés, à dimension égale, ont une période réfractaire plus courte. Shizgal et coll. (1989) ont aussi démontré que la vitesse de conduction des neurones du FMP activés par la stimulation électrique renforçante est plus grande que celle des fibres catécholaminergiques. Yeomans et coll. (1988) a également montré que les paramètres de stimulation électrique traditionnellement utilisés lors des expériences d'ASI sont peu ou pas efficaces pour activer (déclencher un potentiel d'action) les axones des neurones dopaminergiques, ce qui est en accord avec la longue durée de leur période réfractaire et leur petite vitesse de conduction. Aussi, le seuil de récompense (tel que décrit par la méthode de déplacement de la courbe expliquée précédemment) n'est pas relié à la densité de l'innervation dopaminergique dans les régions terminales dopaminergiques telles que l'amygdale, le noyau caudé, le NAc et le tubercule olfactif (Wise et Rompré, 1989). Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que les neurones dopaminergiques sont un élément important du circuit nerveux responsable de la récompense, mais ne constituent pas les neurones qui sont directement activés par la stimulation électrique lors du comportement d'ASI.

3.3.2 Relation fonctionnelle entre les structures nerveuses impliquées dans l'ASI

Les études de topographie, qui ont permis de localiser des structures ou zones du cerveau contenant des éléments nerveux qui sous-tendent l'ASI, n'apportent toutefois pas d'informations sur les relations fonctionnelles entre ces structures nerveuses. Plusieurs études de lésion ont donc été menées afin d'identifier les afférences, les efférences ou les zones précises du FMP critiques à l'effet renforçant de sa stimulation, mais les résultats d'un faible nombre d'entre elles peuvent être considérés fiables. En effet, plusieurs études ont utilisé le taux de réponse comme indicateur de l'efficacité renforçante de la stimulation électrique. Toutefois, il a été démontré que le taux de réponse ne constitue pas un indice fidèle de l'efficacité renforçante de la stimulation parce qu'il est facilement influencé par des variables non-spécifiques telles que la diminution de la performance (Edmonds et Gallistel, 1974). Pour cette raison, seront présentées ici, seulement des études de lésions dans lesquelles la méthode psychophysique a été employée.

Tout d'abord, Stellar et coll. (1982) n'ont observé aucun changement dans le comportement d'ASI d'animaux ayant subi une ablation unilatérale du prosencéphale et dont l'électrode de stimulation était implantée dans l'HL. Ces résultats négatifs sont cependant difficiles à interpréter étant donné que l'étendue des dommages du système dopaminergique mésolimbique n'est pas parfaitement connue (le NAc ayant pu être épargné) et que la performance des animaux a été comparée à celle d'animaux dans un autre laboratoire plutôt qu'à celle des mêmes animaux au cours de la période précédant l'ablation. Colle et Wise (1987) ont, quant à eux, observé une diminution de 30% du renforcement induit par la stimulation de l'HL suite à une ablation du côté ipsilatéral du CPF, du striatum, du NAc, du septum et du tubercule olfactif; un effet qui s'estompa environ 6 semaines après la chirurgie. Cependant, ils observèrent aussi une augmentation

de 30% de la valeur renforçante de la stimulation suite à une ablation semblable du côté controlatéral; un effet qui s'avéra permanent. Cette étude de Colle et Wise montre qu'une ablation extensive des régions terminales dopaminergiques produit un effet relativement mineur sur l'ASI comparativement à celui observé suite à des traitements pharmacologiques suggérant ainsi que le système dopaminergique ne serait pas le seul activé par la stimulation électrique renforçante du FMP. Aussi en 1987, Janas et Stellar ont démontré qu'une lésion au couteau de la région antérieure du FMP augmentait le seuil d'ASI, des résultats non reproduits par Waraczynski (1988). Cette divergence de résultats serait due, selon Waraczynski, à la différence entre l'ampleur des lésions dans les deux études. Dans une autre étude (Stellar et coll., 1991), des lésions excitotoxiques unilatérales antérieures ou postérieures à l'électrode de stimulation implantée dans l'HL ont engendré un faible déficit temporaire du renforcement suggérant que les neurones intrinsèques à l'HL ne constituent pas un substrat majeur de la récompense induite par la stimulation du FMP. Johnson et Stellar (1994) ont aussi observé une absence d'effet sur le renforcement suite à une lésion excitotoxique du NAc et du pallidum ventral. Les auteurs ont suggéré que la plasticité neuronale et la redondance des connections du circuit de la récompense pourraient expliquer, en partie, les résultats négatifs. En somme, les études de lésion n'ont pas permis d'identifier laquelle (ou lesquelles) des projections nerveuses était (étaient) importante(s) pour l'ASI. Les résultats présentés dans cette section appuient cependant l'hypothèse selon laquelle les neurones dopaminergiques ne sont pas les neurones directement activés par la stimulation électrique au cours de l'ASI mais font partie du circuit neuronal impliqué dans la récompense (ce qui va dans le même sens que l'appui empirique pharmacologique précédemment décrit). Les résultats négatifs pourraient être expliqués par la présence

d'un grand nombre de ramifications neuronales dans le circuit de la récompense ainsi que par sa résilience (Stricker and Zigmond, 1976) ou capacité à générer des réactions compensatoires aux dommages causés par les lésions. Le fait que l'effet atténuateur des lésions se résorbe par lui-même avec le temps (tel que vu dans l'expérience de Colle et Wise, 1987) appuie cette hypothèse.

4. Relation entre récompense et activité locomotrice

Les drogues d'abus (amphétamine, cocaïne, nicotine, morphine, PCP, etc.) sont divisées en plusieurs classes regroupant, les unes avec les autres, les différentes drogues qui ont des caractéristiques similaires telles que leur formule chimique, leur site ou mécanisme d'action et leurs effets comportementaux. Outre leur potentiel d'abus élevé, toutes ces drogues ont aussi en commun la capacité de stimuler une réponse psychomotrice facilement observable chez les animaux de laboratoire. De cette observation, découle la théorie selon laquelle (1) toutes les drogues pouvant entraîner une dépendance ont une action psychostimulante, (2) cette action stimulante observée avec les différentes drogues découle d'un seul et même mécanisme biologique et (3) ce mécanisme biologique est homologue⁷ au mécanisme biologique responsable du renforcement positif (Wise et Bozarth, 1987). Cette théorie prévoit donc que l'effet renforçant d'une drogue, et donc son potentiel « addictif », peut être prédit par l'habileté de celle-ci à induire une activation psychomotrice qui se traduit par l'observation d'un comportement de locomotion dirigée. Selon Glickman et Schiff (1967), tout événement entraînant un comportement d'approche (locomotion dirigée) reflétant un renforçant positif. Les animaux de tous les niveaux d'évolution présentent des comportements

⁷ L'homologie caractérise des tissus, comportements ou mécanismes qui dérivent d'une origine commune.

d'approche ou de retrait en lien avec une certaine forme d'apprentissage ou d'adaptation et ces comportements sont à la base de plusieurs phénomènes essentiels à la survie des espèces tels que boire et manger. Ainsi, la stimulation électrique ou chimique du système de récompense induit une activité exploratoire de l'environnement représentant la première étape du comportement d'approche. Cette activité exploratoire est engendrée par l'activation du même mécanisme biologique qui est responsable de l'approche et du renforcement associés aux récompenses naturelles permettant la survie de l'organisme. L'augmentation de l'activité locomotrice observée suite à la stimulation électrique du FMP ou induite par l'injection d'une des différentes drogues d'abus est associée avec l'activation des projections dopaminergiques mésocorticolimbiques en provenance de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) vers le noyau accumbens (NAc) (Wise et Bozarth, 1987). Le système dopaminergique mésocorticolimbique est le même circuit suggéré comme étant responsable de l'effet renforçant de la stimulation électrique du FMP et de l'injection de drogues d'abus. Ainsi, il est logique de croire que l'activation psychomotrice et l'effet de renforcement positif de la stimulation électrique du FMP et des différentes drogues d'abus reposent sur les mêmes mécanismes biologiques ou, du moins, sur des éléments neurologiques communs.

5. Implication du glutamate dans le système de récompense et l'activité locomotrice

5.1 Le glutamate

Le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs excitateurs responsables de la transmission synaptique rapide. Jusqu'au milieu des années 80, les récepteurs

glutamatergiques ionotropiques⁸ (iGluRs) étaient les seuls récepteurs glutamatergiques connus. On distingue trois classes de iGluR identifiés par leur agoniste respectif. On retrouve la classe des récepteurs activés par le N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ceux activés par l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoazolepropionique (AMPA) et ceux activés par le 2-carboxy-3-carboxyméthyl-4-isopropenylpyrrolidine (kainate) (Baker et coll., 2003). L'activation des récepteurs NMDA provoque une augmentation de l'efflux calcique alors que l'activation des récepteurs AMPA et kainate ouvre des canaux sodiques et calciques (Baker et coll., 2003). Les récepteur AMPA sont en majeure partie responsables de la neurotransmission glutamatergique rapide (Baker et coll., 2003).

5.2 Les récepteurs glutamatergiques métabotropiques

À la suite des résultats démontrant que le glutamate pouvait aussi stimuler la dégradation du phosphoinositide (Spooren et coll., 2003), une caractéristique typique des récepteurs métabotropiques⁹, plusieurs équipes orientèrent leur recherche dans le but d'identifier ce type de récepteur. Le premier récepteur glutamatergique métabotropique (mGluR), aujourd'hui nommé mGluR 1, fut cloné en 1991 par les équipes de Houamed et coll. et de Masu et coll. Les mGluRs, qui possèdent sept domaines transmembranaires, régulent l'excitabilité neuronale, la transmission synaptique ainsi que la plasticité neuronale et ce par une multitude de mécanismes différents. On connaît maintenant huit mGluRs qui sont divisés en trois classes selon leur homologie de séquence, le système de second messenger qu'ils activent et leur affinité pour les différents ligands (Conn et Pin,

⁸ Les récepteurs dits ionotropiques sont des canaux ioniques. Les iGluR sont des canaux ioniques ligand-dépendants.

⁹ Les récepteurs dits métabotropiques sont des récepteurs couplés à une protéine G, et donc à une cascade de transduction intra-cellulaire.

1997). Les mGluRs du groupe I, comprenant les mGluRs 1 et 5, sont couplés à une protéine G_q par laquelle ils activent la phospholipase C (PLC). L'activation de la PLC entraîne la dégradation de phosphoinositide en inositol triphosphate (IP_3) et en diacylglycérol (DAG). L' IP_3 active à son tour un récepteur endoplasmique ce qui provoque la relâche de calcium intracellulaire. Ensemble le DAG et le calcium peuvent stimuler l'activation d'autres protéines intracellulaires comme la protéine kinase C. Bien que la principale voie de signalisation déclenchée par l'activation des mGluRs du groupe I comprend la PLC, les mGluRs 1 et 5 peuvent aussi avoir une action sur d'autres protéines intracellulaires notamment en agissant sur la protéine Homer. Les mGluRs du groupe II et III comprenant respectivement les mGluRs 2 et 3 et les mGluRs 4, 6, 7 et 8, sont couplés négativement à l'adénylate cyclase. Leur activation inhibe la production d'AMP cyclique. Tous les mGluRs, à l'exception du mGluR 6, sont exprimés dans le système nerveux central, au niveau des cellules neuronales et des cellules gliales. Les mGluRs peuvent être somatodentriques ou terminaux selon leur groupe et la région du cerveau où ils sont exprimés. Les récepteurs du groupe III sont souvent retrouvés au niveau pré-synaptique où ils agissent comme des autorécepteurs. Les mGluRs ont une distribution très large dans le cerveau, une distribution qui varie selon le sous-type de récepteurs.

5.3 Implication des mGluRs 5 dans le système de récompense

5.3.1 Expression des mGluRs 5

Le mGluR 5 fut cloné en 1992 par Abe et coll. Sa distribution dans le système nerveux central est très vaste. En effet, on retrouve le mGluR5 au niveau, entre autres, du cortex cérébral, de l'hippocampe, du thalamus, du bulbe olfactif, du septum, du cervelet

et des ganglions de la base (Abe et coll., 1992). Le striatum, le NAc, et le tubercule olfactif sont les régions qui présentent la plus forte densité de mGluR 5 (Testa et coll., 1994). Le patron d'expression du mGluR 5 suggère qu'il joue un rôle dans l'effet renforçant des drogues psychostimulantes et dans leur effet stimulant sur la locomotion. En effet, les mGluR 5 sont exprimés par tous les neurones de projection et les interneurones du striatum et particulièrement du NAc (Tallaksen-Greene et coll., 1998; Epping-Jordan, 2003). L'expression des mGluR 5 dans les neurones de projection striatale suggère que leur activation influence l'information traitée et transmise par cette structure. De plus, les degrés d'expression de l'ARN messager du mGluR 5 au niveau du striatum dorsal (caudate-putamen) et ventral (NAc) sont influencés par l'administration chronique de cocaïne et d'amphétamine (Ghasemzadeh et coll., 1999; Mao et Wang, 2001); ceci laisse croire que ce récepteur est impliqué dans les neuroadaptations résultant de l'administration répétée d'un stimulant de la neurotransmission dopaminergique. Un tel régime d'administration est généralement reconnu pour provoquer la sensibilisation comportementale (particulièrement l'activité locomotrice) (Robinson et Becker, 1986; Kalivas et Stewart, 1991) et l'addiction (Robinson et Berridge, 1993), des phénomènes étroitement liés au phénomène de la récompense.

5.3.2 Résultats démontrant l'implication des mGluRs 5 dans le système de récompense

5.3.2.1 Études d'auto-administration

Chiamulera et coll. (2001) ont récemment démontré l'implication du mGluR 5 dans l'effet autant renforçant que locomoteur de la cocaïne. Ils ont produit des souris qui n'expriment pas le mGluR 5 (souris knock-out), le gène responsable de l'expression de la

protéine mGluR 5 ayant été inactivé et montré que ces souris (1) n'acquièrent pas la réponse d'auto-administration de la cocaïne, un effet qui n'est pas attribuable à un déficit d'apprentissage ni à une détérioration du système de récompense et (2) ne présentent pas d'augmentation de l'activité locomotrice suite à une injection de cocaïne et ce, malgré une augmentation du niveau de DA dans le NAc comparable à celle observée chez les souris de type sauvage (dont le gène est actif). De plus, le blocage pharmacologique du mGluR 5 chez les souris de type sauvage diminue sélectivement l'auto-administration de cocaïne. Suite à cette étude qui donna véritablement le premier élan à l'exploration du rôle de mGluR 5 dans les effets comportementaux des drogues d'abus, on vit poindre une kyrielle d'autres études sur ce sujet. Un outil pharmacologique souvent utilisé dans l'étude du mGluR 5 est le 2-méthyl-6-(phényléthynyl)-pyridine (MPEP), un puissant antagoniste non-compétitif sélectif au mGluR 5 (Gasparini et coll., 1999; Kew et Kemp, 2005). Le MPEP, qui passe la barrière hémato-encéphalique, est actif au niveau central suite à une administration périphérique (Gasparini et coll., 1999). En plus d'être étudiée pour sa possible action bénéfique dans l'abus de drogues, cette molécule est étudiée, entre autres, pour son potentiel anxiolytique, anti-nocicepteur et anti-parkinsonien (Spooren et coll., 2003a). Ainsi, on a démontré que l'administration de MPEP diminue de façon significative l'auto-administration de la cocaïne (Kenny et coll., 2003a; Kenny et coll., 2005; Lee et coll., 2005; Paterson et Markou, 2005) et de la nicotine (Kenny et coll., 2003a; Paterson et coll., 2003; Markou et coll., 2004; Tessari et coll., 2004; Paterson et Markou, 2005) ainsi que la consommation d'éthanol (Olive et coll., 2005) chez le rongeur. L'auto-administration de la cocaïne est aussi réduite par le MPEP chez le singe (Lee et coll., 2005). De plus, le MPEP inhibe le rétablissement du comportement de recherche de drogue chez l'animal dépendant à la cocaïne (Backström et Hyytiä,

2005) ou à la nicotine (Bespalov et coll., 2005). Ces résultats suggèrent donc que les mGluRs 5 pourraient être impliqués dans le circuit neuronal qui supporte le renforcement positif induit par les différentes drogues d'abus.

5.3.2.2 Études d'auto-stimulation intra-cérébrale

À ce jour, peu de résultats empiriques provenant d'études utilisant le modèle d'ASI pour l'investigation de l'effet du MPEP sur le renforcement ont été obtenus. En ASI, il est établi empiriquement que l'administration d'un psychostimulant diminue le seuil d'auto-stimulation. Le prétraitement avec le MPEP n'influence pas l'effet potentialisateur sur l'ASI des drogues psychostimulantes chez des rats recevant la cocaïne ou la nicotine (Harrison et coll., 2002; Kenny et coll., 2003a). Cependant, le MPEP utilisé seul élèverait le seuil d'ASI (c'est-à-dire qu'il diminuerait l'efficacité renforçante de la stimulation électrique) de façon dose-dépendante (Harrison et coll., 2002; Kenny et coll., 2003a; Kenny et coll., 2003b; Kenny et coll., 2005). Ces résultats suggèrent une implication de la neurotransmission glutamatergiques via les mGluRs 5 dans le renforcement induit par l'ASI.

5.3.2.3 Études de préférence spatiale conditionnée

Le test de la préférence spatiale conditionnée (PSC), tout comme l'ASI et l'auto-administration, est une approche expérimentale utilisée dans l'étude du renforcement. La PSC s'effectue dans un appareil comprenant deux compartiments ayant chacun des caractéristiques sensorielles (texture du plancher, couleur des murs, etc.) distinctes. Pendant la période d'entraînement, qui dure habituellement plusieurs jours, l'animal reçoit, en alternance, la drogue à tester et son solvant. Chacune des substances (drogue ou

solvant) est injectée lorsque l'animal se trouve dans un compartiment précis, permettant ainsi à l'animal d'associer l'effet d'une substance à l'environnement où il la reçoit. Le jour du test, l'animal est placé dans l'appareil sans recevoir d'injection. Le temps passé par l'animal (qui est libre de circuler dans les deux compartiments) dans chacun des compartiments est enregistré. Si la drogue testée est renforçante pour l'animal, ce dernier démontrera une préférence (c'est-à-dire, qu'il y passera plus de temps) pour le compartiment associé à l'administration de celle-ci.

En PSC, le MPEP utilisé seul n'induit pas de préférence (ni d'aversion) marquée pour la chambre avec laquelle il est associé. Le MPEP aurait toutefois un effet inhibiteur sur la préférence associée à la cocaïne (McGeehan et Olive, 2003), à la morphine (Popik et Wrobel, 2002; Aoki et coll., 2004; Herzig et Schmidt, 2004) et à l'amphétamine (Herzig et coll., 2005). Les résultats concernant l'effet du MPEP sur l'effet des différentes drogues d'abus dans la préférence spatiale conditionnée sont parfois contradictoires selon que c'est l'expression ou le développement de la préférence qui est observé ou selon la race d'animal, la voie d'administration ou les doses de drogue utilisées. Encore une fois, les résultats suggèrent que les mGluRs 5 pourraient jouer un rôle dans le circuit neuronal impliqué dans le renforcement induit par les drogues d'abus.

5.4 Implication des mGluRs dans l'activité locomotrice

En plus de leur effet observé directement sur le système de récompense, les mGluRs sont aussi impliqués dans la locomotion spontanée et la locomotion induite par les psychostimulants, un comportement, tel que mentionné précédemment, lié au phénomène de récompense. Par exemple, Vezina et Kim (1999) ainsi que Swanson et

Kalivas (2000) ont montré que l'injection au niveau du NAc de l'agoniste¹⁰ non-sélectif des mGluRs l'ACPD augmente l'activité locomotrice chez le rat et que cet effet était bloqué par la co-injection de MCPG, un antagoniste non-sélectif des mGluRs (Vezina et Kim, 1999). De plus, les effets stimulants de l'agoniste dopaminergique direct apomorphine ainsi que ceux de l'agoniste dopaminergique indirect amphétamine sont aussi inhibés par la co-injection, dans le NAc, de MCPG (Kim et Vezina, 1998). David et Abraini (2003) ont montré, utilisant le S-4-CPG, un antagoniste spécifique au mGluR du groupe I, que le prétraitement avec cette molécule diminuait l'effet hyperlocomoteur de l'amphétamine. Ces résultats suggèrent effectivement une implication des mGluRs dans la locomotion mais l'utilisation d'agoniste et/ou d'antagoniste non-sélectif ne permet pas de déterminer la nature du sous-type des mGluRs impliqués.

5.4.1 Implication des mGluRs 5 dans l'activité locomotrice

Suite à la synthèse du MPEP, des études plus spécifiques au mGluR 5 ont aussi été réalisées. Ainsi, différents groupes de chercheurs ont montré que, injecté seul, le MPEP n'a pas d'effet sur la locomotion spontanée (Spooren et coll., 2000b; Henry et coll., 2002; Kinney et coll., 2003; Homyoun et coll., 2004; Pietraszek et coll., 2004) mais qu'il diminue significativement l'activité locomotrice induite par l'amphétamine (Spooren et coll., 2000b; McGeehan et coll., 2004; Pietraszek et coll., 2004), la cocaïne (Chiamulera et coll., 2001; McGeehan et coll., 2004) ou la nicotine (Tessari et coll., 2004). Contrairement aux autres études, Tessari (2004) et ses collègues montrèrent que le MPEP diminue la locomotion spontanée mais seulement dans les 30 premières minutes

¹⁰ À l'opposé de l'antagoniste, l'agoniste est un composé qui agit sur un récepteur pour produire un effet similaire à son ligand naturel.

suivant l'injection. De plus, ce groupe a aussi démontré l'implication des mGluRs 5 dans l'expression de la sensibilisation comportementale à la nicotine (Tessari et coll., 2004). Ainsi, pris ensemble, ces études montrent que les mGluRs, et plus particulièrement le mGluR 5 sont impliqués dans le comportement de locomotion induit par les psychostimulants.

5.5 L'interaction entre le glutamate et la dopamine

5.5.1 Nature de l'interaction entre le glutamate et la dopamine

Bien qu'elle soit particulièrement complexe et encore incomplètement comprise, l'interaction entre la DA et le glutamate au niveau du système limbique, notamment au niveau du striatum, est un phénomène reconnu (Burns et coll., 1994; Calabresi et coll., 1997; Whitton, 1997; Morari et coll., 1998; West et coll., 2003; Adell et Artigas, 2004). L'influence de chacun de ces neurotransmetteurs sur la relâche de l'autre est d'autant plus complexe qu'ils produisent leur action via une grande variété de récepteurs pouvant avoir des effets différents. Certaines études ont suggéré une modulation de la relâche de DA par le glutamate (Imperato et coll., 1990; Grace, 1991) alors que d'autres ont plutôt suggéré une modulation de la relâche de glutamate par la DA (Mercuri et coll., 1985; Yim et Mogenson, 1989). Le striatum recevant des afférences tant glutamatergiques que dopaminergiques, est la région pour laquelle l'interaction entre le glutamate et la DA a été la plus étudiée. Les principales afférences glutamatergiques du striatum proviennent de l'amygdale, du thalamus, du subiculum ventral, de l'hippocampe et du CPF (Christie et coll., 1987; Robinson et Beart, 1988; McGeorge et Faul, 1989; Parent, 1990; Shinonaga et coll., 1994) alors que ses principales afférences dopaminergiques proviennent de l'ATV et de la substance noire. D'abord, il a été démontré dans des études *in vitro* que l'application exogène de glutamate facilite la relâche spontanée de

DA (Roberts et Sharif 1978; Roberts et Anderson, 1979). La relâche de DA est facilitée par l'application d'agoniste des récepteurs NMDA (Jones et coll., 1987; Ransom et Deschenes, 1989; Krebs et coll., 1989; Jin et Fredholm, 1994), non-NMDA (Clow et Jhamandas, 1989; Jin et Fredholm, 1994) ou métabotropiques (Antonelli et coll., 1997). Aussi, les études *in vivo* ont démontré une régulation tant facilitatrice que inhibitrice de la relâche de dopamine par le glutamate (voir Morari et coll., 1998 pour une revue). D'un autre côté, il a été montré, par des études *in vitro*, que la transmission dopaminergique exerce un effet inhibiteur sur la relâche de glutamate dans le striatum (Mitchell et Doggett, 1980; Maura et coll., 1988; Harsing et Vizi, 1991). Les études *in vivo* ont, quant à elles, démontré une facilitation et une inhibition de la relâche de glutamate par des agonistes dopaminergiques (voir Morari et coll., 1998 pour une revue). Ainsi, l'ensemble de ces études soutiennent fortement une interaction entre le glutamate et la DA au niveau du striatum mais ne permettent toujours pas d'en préciser la nature exacte.

Il a été mentionné précédemment dans cet ouvrage que le NAc, une sous-région du striatum, est fortement impliquée dans les phénomènes de récompense et de locomotion. La majorité des neurones efférents du NAc sont des neurones GABAergiques nommés «medium spiny neurons» qui projettent au pallidum ventral et au mésencéphale ventral. Au niveau du NAc, les afférences tant dopaminergiques que glutatmatergiques font synapse sur les mêmes «medium spiny neurons» (Bouyer et coll., 1984; Totterdell et Smith, 1989; Sesack et Pickel, 1990). Cet arrangement anatomique suggère donc une interaction entre ces deux neurotransmetteurs pour la régulation de l'output du NAc par les «medium spiny neurons».

5.5.2 L'interaction des mGluRs avec la transmission dopaminergique

Non seulement les mGluRs sont impliqués dans le comportement de locomotion, mais ils le seraient selon un mécanisme DA-dépendant. En effet, l'activation locomotrice produite par une injection d'ACPD, un agoniste des mGluRs du groupe I et II, au niveau du NAc est bloquée par la co-injection d'un antagoniste dopaminergique (Attarian et Amalric, 1997; Kim et Vezina, 1997). Cet effet de l'ACPD est aussi annulé si le NAc a subi un traitement préalable avec le 6-OHDA¹¹ (Meeker et coll., 1998). Ainsi, ces études démontrent qu'une neurotransmission dopaminergique intacte est nécessaire à l'action de l'ACPD.

6. Pertinence de l'étude du système de récompense

6.1 Effets des différentes drogues d'abus

La pertinence de l'étude de la neurobiologie du système responsable du phénomène de récompense est mise en évidence lorsqu'elle est prise dans un contexte clinique. En effet, on a démontré, pour toutes les drogues présentant un potentiel d'abus chez l'humain, la présence de propriétés renforçantes chez l'animal. En effet, il a été mentionné dans les sections précédentes que des drogues comme l'amphétamine, la cocaïne, la morphine, l'héroïne, la nicotine, le PCP, le cannabis, l'éthanol et les benzodiazépines facilitent l'ASI (Wise, 1996) et soutiennent l'auto-administration chez l'animal (Ikemoto et Wise, 2004). Les humains abusent des substances soit pour leur propriété de renforcement positif ou négatif. Par exemple, la morphine induit un bien-être ou un effet euphorisant et on a montré, chez l'animal, qu'elle pouvait induire un

¹¹ Le traitement à la 6-hydroxy-dopamine détruit les terminaisons dopaminergiques et empêche ainsi la transmission DA.

renforcement positif (Phillips et Lepiane, 1980; Bozarth et Wise, 1981) ou agir en synergie avec la stimulation électrique du FMP et en augmenter l'effet de récompense (Rompré et Wise, 1989; Bauco et coll., 1993). D'un autre côté, les benzodiazépines, couramment utilisés comme anxiolytiques, ont, quant à eux, un effet de renforcement négatif chez l'humain et on a montré, chez l'animal, que les benzodiazépines diminuaient le seuil d'ASI via un mécanisme de renforcement négatif c'est-à-dire en atténuant des propriétés aversives de la stimulation (Liebman, 1985).

6.2 Le concept de dépendance

Les drogues consommées et abusées par l'humain pour leur qualité euphorisante ont toutes en commun la propriété de stimuler le système de récompense. En effet, comme souligné précédemment, chacune d'entre elles peut induire l'auto-administration chez l'animal et elles agissent toutes en tant que potentialisateur du comportement d'ASI. Ces drogues peuvent créer une dépendance (addiction) si elles sont consommées sur une base régulière. On distingue la dépendance physique de la dépendance psychologique. La dépendance physique est caractérisée, entre autres, par l'apparition de symptômes physiologiques de sevrage tels que des maux de tête, des tremblements, des crampes, des sueurs, etc. suite à l'arrêt de la consommation de la substance. Selon le DSM-IV, la dépendance psychologique réfère, quant à elle, à l'apparition d'un désir persistant et difficilement contrôlable de consommer la substance. Le phénomène d'addiction aux drogues, présent tant chez l'humain que chez l'animal, est donc une manifestation anormale et incontrôlée du phénomène d'appétence. En effet, on a observé que des rats pouvaient se priver de nourriture jusqu'à l'inanition alors qu'ils continuaient de répondre

pour l'ASI (Routtenberg et Lindy, 1965) ou pour l'administration d'une drogue telle que l'amphétamine (Pickens et Harris, 1968).

7. Présentation de l'amphétamine

7.1 Utilisation de l'amphétamine

L'amphétamine, synthétisée en 1887 par un pharmacologue allemand, permet, entre autres, de combattre la fatigue et d'augmenter la vigilance. Ces caractéristiques en ont fait une drogue populaire au sein des forces armées lors de la deuxième guerre mondiale ainsi que chez les joueurs de football avides de performance. En 1959, suite à plusieurs rapports concernant la consommation abusive de cette drogue, la « Food and Drug Administration » condamna l'utilisation récréative de l'amphétamine et limita son accès à des fins strictement médicales. Aujourd'hui l'amphétamine, un psychostimulant, est utilisée dans le traitement de la narcolepsie et du trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention. Cependant, son utilisation illégale pour ses propriétés euphorisantes et stimulantes est encore répandue, ce qui en fait, comme mentionné précédemment, une drogue à fort potentiel d'abus.

7.2 Action de l'amphétamine dans le système de récompense

7.2.1 Action dopaminergique

Les effets comportementaux des psychostimulants sont principalement dus à leur action sur la neurotransmission dopaminergique dans le système mésocorticolimbique (Di Chiara et Imperato, 1988; Wise et Rompré, 1989). En effet, plusieurs études ont démontré que les effets comportementaux de l'amphétamine, tels que la potentialisation du système de récompense et l'induction de l'hyperlocomotion, reposent, entre autres, sur

l'augmentation des niveaux de DA dans le NAc induite par celle-ci (Westerink et coll., 1987; Carboni et coll., 1989). Premièrement, au niveau du système de récompense, il a été démontré que les animaux peuvent être entraînés pour s'auto-administrer de l'amphétamine tant par voie systémique (Pickens et Harris, 1968; Yokel et Wise, 1976; Collins et coll., 1984) que directement dans le NAc (Hoebel et coll., 1983). De plus, en ASI, l'injection de cette drogue systémiquement ou dans le NAc diminue le seuil de récompense (Colle et Wise, 1988; Wise et Munn, 1993). L'amphétamine est aussi en mesure d'entraîner une préférence spatiale conditionnée, une action aussi médiée par la DA dans le NAc (Spyraki et coll., 1982; Carr et White, 1983; Ventura et coll., 2003). L'effet potentialisateur de l'amphétamine sur le système de récompense est mimé par l'injection de DA dans le NAc (Dworkin et coll., 1986) et est inhibé par l'administration d'un antagoniste dopaminergique (Yokel et Wise, 1976; Phillips et coll., 1994; Izzo et coll., 2001) ou de 6-OHDA (Lyness et coll., 1979) dans cette même région. De la même façon, l'effet stimulant de l'amphétamine sur la locomotion (Swerdlow et coll., 1986) est 1) mimé par des injections d'amphétamine ou de DA directement dans le NAc (Pijnenburg et coll., 1976; Campbell et coll., 1997), et 2) inhibé par l'administration d'antagoniste dopaminergique (Pijnenburg et coll., 1975; Roberts et coll., 1975) ou de 6-OHDA (Kelly et coll., 1975; Joyce et coll., 1983; Clarke et coll., 1988) directement dans le NAc.

7.2.2 Autres actions

Plusieurs études ont par contre démontré que l'amphétamine a aussi un effet sur la relâche de d'autres neurotransmetteurs tels que le glutamate dans les régions cérébrales impliquées dans la récompense ainsi que dans la réponse locomotrice. En effet,

l'injection systémique d'amphétamine augmente le niveau de glutamate dans le système limbique, notamment au niveau du NAc et de l'ATV (Labarca et coll., 1995; Xue et coll., 1996; Reid et coll., 1997). De plus, certaines études suggèrent que le mécanisme par lequel l'amphétamine augmente la relâche du glutamate serait DA-dépendant étant donné que cet effet est complètement bloqué par l'administration d'halopéridol, un antagoniste dopaminergique (Labarca et coll., 1995; Xue et coll., 1996).

Par ailleurs, au niveau du NAC, l'activation des mGluRs semble agir en synergie avec l'action dopaminergique sur la locomotion. En effet, Attarian et Almaric (1997) ont montré que l'activité locomotrice induite par l'injection d'ACPD (agoniste mGluR) dans le NAc est inhibée par l'administration d'halopéridol, ou de MCPG, un antagoniste des mGluRs. De plus, l'injection d'amphétamine augmente de façon synergique l'hyperlocomotion induite par l'ACPD. Aussi, l'hyperlocomotion observée suite à l'injection d'amphétamine est abolie suite à l'injection de MCPG. L'effet du blocage non spécifique des mGluRs sur l'action psychomotrice de l'amphétamine a été reproduit par le blocage spécifique des mGluRs du groupe I (David et Abraini, 2003) suggérant une implication de ce type de récepteur dans l'action psychomotrice de l'amphétamine. Ces résultats démontrent donc que les mGluRs, particulièrement ceux appartenant au groupe I, jouent un rôle dans l'action de l'amphétamine au niveau du NAc et dans l'effet d'hyperlocomotion qui en découle.

8. Présentation du projet de recherche

8.1 Présentation des objectifs

À la lumière de toutes ces données empiriques, le projet de recherche sur lequel porte le présent travail avait pour objectif de permettre de mieux comprendre le rôle du glutamate, particulièrement via son récepteur métabotropique de type 5 dans 1) l'effet de récompense induit par la stimulation électrique du faisceau médian prosencéphalique (au niveau de l'HL) chez le rat et dans l'augmentation de cet effet de récompense produite par l'amphétamine et dans 2) la locomotion spontanée ainsi que l'hyperlocomotion induite par l'amphétamine. Le choix de l'étude de l'amphétamine est basé sur les données empiriques suivantes. Premièrement, David et Abraini (2003) ont montré que les mGluRs du groupe I sont impliqués dans l'action psychomotrice de l'amphétamine. Deuxièmement, l'amphétamine tout comme la cocaïne et la nicotine altère la neurotransmission dopaminergique mais par des mécanismes différents; il est donc possible que son action sur la neurotransmission glutamatergique mette à contribution des mécanismes différents de ceux mis à contribution par la cocaïne et la nicotine et la nicotine une hypothèse ce qui doit être démontrée.

Dans les études de locomotion, aucune augmentation de l'activité locomotrice totale n'a été observée suite à l'utilisation de doses de MPEP allant jusqu'à 10 mg/kg. Par contre, une étude faite par Tessari et coll. (2004) a montré une diminution de l'activité locomotrice pendant les 30 premières minutes suivant l'injection de 10 mg/kg de MPEP. Étant donné que l'action psychomotrice de l'amphétamine est présente pendant au moins deux heures suivant l'injection, la diminution induite par le MPEP ne devrait pas être confondue avec l'effet spécifique de l'amphétamine sur l'activité locomotrice. Les

détails techniques de la réalisation de ce projet sont exposés dans la section « Materials and Methods » de l'article présenté dans le deuxième chapitre de cet ouvrage.

8.2 Présentation des hypothèses

Les hypothèses suivantes sont proposées sur la base des résultats présentés dans les sections précédentes:

Hypothèse 1 : Le MPEP augmente le seuil d'ASI, un effet qui est fonction de la dose administrée.

Hypothèse 2 : L'amphétamine à la dose 1 mg/kg diminue le seuil d'ASI et le MPEP à la dose de 9 mg/kg atténue la diminution du seuil d'ASI induit par l'administration de 1 mg/kg d'amphétamine.

Hypothèse 3 : Le MPEP à la dose de 9 mg/kg diminue la locomotion spontanée.

Hypothèse 4 : L'amphétamine à la dose de 1 mg/kg augmente la locomotion et le MPEP à la dose de 9 mg/kg diminue l'augmentation de la locomotion induite par l'administration de 1 mg/kg d'amphétamine.

Méthodologie

Dans la section qui suit, je présenterai brièvement les méthodes utilisées pour la réalisation de mon projet. Une description plus détaillée peut être trouvée dans la section Materials and Methods de l'article présenté dans la section suivante.

Sujets

J'ai utilisé des rats Long-Evans mâles pesant entre 300 et 325g à leur arrivée. Suite à leur arrivée, ils ont eu droit à une période d'acclimatation de 7 jours dans leur cage où ils ont eu un libre accès à de l'eau et de la nourriture. Tous les tests ont été effectués pendant la phase lumineuse de leur cycle.

Drogues

La *d*-amphétamine a été dissoute dans de la saline à 0,9% afin d'obtenir une concentration de 1 mg/ml alors que le MPEP hydrochloride a été dissout à des concentrations de 1, 3 et 9 mg/ml dans du DMSO 70%. Les doses d'amphétamine et de MPEP ont été choisis sur la base de travaux antérieurs (Wise et Munn, 1993; Harrison et coll., 2002; Paterson et coll., 2003; Markou et coll., 2004 Paterson et Markou, 2005).

Expérience 1 : L'auto-stimulation intra-cérébrale

Chirurgie

Chaque animal (poids variant entre 350 et 375g) a été anesthésié à l'aide d'isoflurane et ensuite placé sur un appareil stéréotaxique. Une électrode de stimulation faite d'acier inoxydable a été implantée dans l'hypothalamus latéral de chacun des hémisphères selon les coordonnées suivantes : 2,8 mm postérieur au bregma, 1,7 mm latéral à la ligne médiane et 8,6 mm sous la surface du crâne. Quatre vis insérées dans le crâne ont servi d'ancrage à l'électrode indifférente. Du ciment dentaire a permis de fixer

le tout au crâne. Suite à la chirurgie, les animaux avaient droit à une période de rétablissement d'une semaine.

Procédure

Les tests comportementaux ont eu lieu dans des chambres équipées de photocellules infrarouges localisées dans un trou situé à 2 cm au-dessus du plancher de la chambre. Chaque chambre était munie d'une fenêtre de plexiglas permettant l'observation de l'animal en tout temps. Une interruption de la photocellule par l'animal déclenchait un générateur de courant constant qui délivrait une série de 500 msec de pulsations cathodiques rectangulaires d'une durée de 0,1 msec. Chaque série de stimulation était suivie d'un intervalle de 500 msec pendant lequel la stimulation n'était pas disponible. Suite à l'établissement de la réponse opérante, les animaux étaient entraînés pour répondre pendant un essai de 55 sec suivi d'un intervalle de 30 sec pendant lequel la stimulation n'était pas disponible. L'intensité du courant était maintenue constante alors que la fréquence variait dans un ordre décroissant par sauts de 0,05 unité logarithmique. La méthode psychophysique expliquée précédemment a été utilisée pour déterminer le seuil de récompense. Lors de la journée de test, afin de déterminer le niveau de base, trois essais étaient effectués avant l'injection d'une des doses de MPEP (1, 3 ou 9 mg/kg) ou du véhicule. L'animal était ensuite replacé dans la chambre de test (après un délai de 15 minutes suivant l'injection) pour une durée de 4 heures 30 minutes. Chaque animal a reçu les trois différentes doses de MPEP et le véhicule à une semaine d'intervalle et ce, dans un ordre contrebalancé. Suite aux quatre premières semaines de test, les mêmes animaux ont été utilisés afin de déterminer l'effet de la dose de MPEP la plus élevée sur l'effet potentialisateur de l'amphétamine sur l'ASI

et ce, en utilisant la même procédure que pour les semaines précédentes. Par contre, suite au trois essais déterminant le niveau de base, les animaux recevaient soit le MPEP (9 mg/kg) ou son véhicule, suivi, 10 minutes plus tard, d'une injection d'amphétamine (1mg/kg) ou de son véhicule. L'animal était remis dans la chambre de test 5 minutes après la deuxième injection, et ce pour 2 heures.

Histologie

À la fin des tests d'ASI, les animaux étaient anesthésiés profondément avec de l'uréthane et étaient perfusés transcordialement avec de la saline (0,9%) suivi d'une solution de formaline à 10%. Les cerveaux étaient recueillis, placés pour plusieurs jours dans de la formaline et ensuite immergés dans une solution de formaline contenant 20% de sucrose. Ils étaient ensuite congelés et coupés en des tranches de 40 μm qui étaient déposées sur des lames recouvertes de gélatine. Les lames ont été colorées avec de la thionine et la position des électrodes de stimulation a été déterminée par microscopie.

Expérience 2 : Activité locomotrice

Appareil

Les chambres de test, faites de murs de plexiglas, étaient équipées de deux batteries de quinze photocellules infrarouges situées à 1,5 cm au-dessus du plancher (détection des mouvements horizontaux) et d'une troisième située à 14,5 cm du plancher (détection des mouvements verticaux). Les mouvements de l'animal étaient détectés, enregistrés et traités par ordinateur. Une boîte virtuelle a été dessinée par l'ordinateur autour de chaque animal. Le temps passé à faire des mouvements à l'intérieur de la boîte était compilé et considéré comme l'activité non-ambulatoire. La distance totale parcourue

par l'animal (mouvements horizontaux à l'extérieur de la boîte virtuelle) était utilisée comme mesure de l'activité ambulatoire. L'activité verticale était quantifiée par le nombre d'interruptions des photocellules produites par l'animal lorsqu'il se levait sur ses pattes arrières.

Procédure

Des animaux naïfs étaient tout d'abord habitués à la procédure et à la chambre de test. Pour ce faire, ils étaient pesés et placés dans la chambre de test pour 30 minutes. Le jour suivant, ils étaient d'abord placés dans la chambre de test pour 30 minutes et l'activité locomotrice était enregistrée. Ensuite, ils étaient retirés de la chambre de test pour recevoir un des quatre différents traitements (véhicule + véhicule, véhicule + amphétamine (1 mg/kg), MPEP (9 mg/kg) + véhicule, MPEP + amphétamine). Les doses d'amphétamine (Wise et Munn, 1993) et de MPEP ont été choisies sur la base de travaux antérieurs (Tessari et coll., 2004). Dans tous les cas, la seconde injection était donnée 10 minutes après la première. Les animaux étaient retournés dans la chambre de test (et l'activité motrice enregistrée) 5 minutes suite à la deuxième injection et ce, pour 2 heures.

Analyse des données

Les seuils de récompense et le taux de réponse maximal (performance) ont été exprimés comme pourcentage des valeurs pré-injection et la moyenne de chaque groupe a été calculée. La signification statistique a été déterminée par une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs avec des mesures répétées pour le facteur temps. Les paramètres de l'activité locomotrice étaient enregistrés aux 15 minutes pendant la période d'acclimatation et aux 30 minutes pendant la période de test. La moyenne de chaque

groupe a été calculée et la signification statistique a été déterminée par une ANOVA à deux facteurs avec des mesures répétées pour le facteur temps. La comparaison entre les moyennes a été faite à l'aide d'un test post-hoc de Duncan et le niveau de signification a été fixé à 0,05.

Article soumis à Psychopharmacology

**Blockade of mGLUR5 receptors differentially alters
amphetamine-induced locomotor activity and potentiation of
brain stimulation reward**

Apport original de l'étudiant à l'article présenté

En collaboration avec mon superviseur, j'ai d'abord élaboré les protocoles expérimentaux. Par la suite, j'ai réalisé du début à la fin toutes les expériences et analysé les résultats. Enfin, j'ai complété une première version de l'article qui fut finalisée à la suite de plusieurs rencontres avec mon superviseur.

Résumé

L'amphétamine est une drogue d'abus qui augmente l'activité locomotrice chez le rongeur et potentialise la récompense induite par la stimulation électrique de l'HL; la littérature suggère que ces effets de l'amphétamine résultent de son action sur la neurotransmission dopaminergique. Toutefois, des études récentes ont montré que l'amphétamine augmente la relâche de glutamate dans les régions du cerveau qui sont impliquées dans la locomotion et la récompense. L'objectif du travail présenté dans l'article qui suit était de déterminer si les récepteurs au glutamate de type mGluR5 sont mis à contribution dans les effets de l'amphétamine sur la locomotion et la récompense. Dans un premier temps, les effets de différentes doses de MPEP (0, 1,3 ,9 mg/kg i.p.), un antagoniste sélectif des mGluRs 5, sur la récompense induite par la stimulation électrique de l'HL ainsi que sur la potentialisation par l'amphétamine de la récompense ont été évalués chez des rats mâles adultes. Les effets sur la récompense ont été déterminés en comparant les mesures du seuil de récompense déterminées au moyen des courbes fréquences-réponses obtenues avant et après les traitements pharmacologiques. Par la suite, l'effet d'une injection de 0 ou 9 mg/kg de MPEP sur l'activité locomotrice spontanée et celle induite par l'amphétamine a été évalué. Les résultats montrent que le MPEP n'a pas altéré la récompense induite par la stimulation électrique de l'HL ni

modifié la diminution significative du seuil de récompense induite par l'amphétamine. Par contre, à la dose la plus élevée, le MPEP a produit une inhibition significative de la locomotion spontanée et une atténuation de l'augmentation de l'activité locomotrice induite par l'amphétamine. Ces résultats suggèrent que les mGluRs 5 ne font pas partie du circuit de la récompense activé par la stimulation électrique de l'HL et par l'amphétamine. Cependant, ils montrent que le glutamate, via son action sur les mGluRs 5, est impliqué dans l'action psychomotrice de l'amphétamine. Ils viennent donc renforcer l'hypothèse que les substrats neuronaux qui sous-tendent la récompense et la locomotion diffèrent, du moins, en certains points.

Blockade of mGLUR5 receptors differentially alters amphetamine-induced locomotor activity and potentiation of brain stimulation reward

Stéphanie Gormley and Pierre-Paul Rompré

Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine
et Département de Psychiatrie
Université de Montréal
Montréal, (Québec) Canada H1N 3V2.

Section 1.01 Proofs & Correspondance
Pierre-Paul Rompré
Centre de Recherche Fernand-Seguin
Hôpital Louis-H. Lafontaine
7331, rue Hochelaga
Montréal, (Québec)
Canada H1N 3V2

Tel: (514) 251-4015
FAX: (514) 251-2617

EMAIL: 

Acknowledgements: Supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) to PPR and a fellowship from the “Fonds de la recherche en santé du Québec” (FRSQ) to SG.

Abstract

Rationale: Amphetamine increases locomotion and potentiates reward induced by electrical brain stimulation, effects that are mediated by its action on dopamine neurotransmission. Recent studies have shown that amphetamine also increases glutamate release in regions known to play a role in reward and locomotion.

Objectives: This study was aimed at determining the role of mGLUR5 glutamate receptors on amphetamine-induced potentiation of locomotion and of brain stimulation reward (BSR). *Method:* The effect of MPEP (0, 1, 3 and 9 mg/kg, ip) was assessed on reward induced by stimulation of the lateral hypothalamus, and on the potentiation of reward by amphetamine (1 mg/kg, ip) in adult male rats. Changes in reward threshold were inferred from rate-frequency functions determined before and after the drug injections. We also assessed the effect of a single dose of MPEP (9 mg/kg) and vehicle on amphetamine-induced locomotor activity. *Results:* MPEP alone, at every dose tested, failed to alter BSR. Amphetamine produced a 25-30% decrease in reward threshold, an effect not altered by the highest dose of MPEP. At this dose, however, MPEP produced a small inhibition of spontaneous locomotion and a significant attenuation of the enhanced locomotor activity induced by amphetamine. *Conclusions:* These findings suggest that mGLUR5 receptors are not part of the reward-relevant pathway activated by lateral hypothalamus stimulation, and by amphetamine. They show that glutamate via the mGLUR5 receptors plays a key role in amphetamine-induced locomotion, hence providing additional evidence that locomotion and BSR are mediated by a neural substrate that differs somewhat along its circuitry. *Keywords:* Amphetamine, dopamine, glutamate, locomotion, mGLUR5, MPEP, reward.

Introduction

The habit-forming psychomotor stimulant amphetamine is consumed by humans for its euphoric state- (pleasant) and vigour-inducing (stimulant) properties. In laboratory animals amphetamine produces several appetitive-like behavioural effects. At low doses, for instance, it increases forward locomotion and potentiates brain stimulation reward (BSR). Animals can readily be trained to self-administer amphetamine hence showing that this drug can serve as a potent reinforcer. Although the exact mechanisms by which amphetamine induces locomotion and potentiates reward remain incompletely characterized, a large body of evidence suggests that its behavioral effects are mediated, at least in part, by its indirect agonist action on mesolimbic dopamine (DA) neurotransmission (Wise and Rompré, 1989; Di Chiara 1995; Koob et al., 1998). Amphetamine-induced locomotion is associated with an increase in extracellular DA levels in the nucleus accumbens (NAc), a brain region that plays a key role in the expression of appetitive behaviours (Sharp et al., 1987; Di Chiara and Imperato, 1988; Koob et al., 1998). Microinjections of amphetamine into the NAc induce locomotor activity (Pijnenburg et al., 1976; Campbell et al., 1997), whereas DA antagonist injection and DA depletion of this region inhibit the locomotor response to amphetamine (Pijnenburg et al., 1975; Philips et al., 1994; Kelly et al., 1976; Joyce et al., 1983). There is evidence suggesting that NAc DA also plays an important role in amphetamine reward, and in its potentiation of BSR. Animals self-administer amphetamine directly into the NAc, and microinjections of amphetamine into this region decreases BSR threshold (Hoebel et al., 1983; Phillips et al., 1994; Colle and Wise, 1988).

Recent evidence also suggests that glutamate, via the type 5 metabotropic receptor (mGLUR5) plays an important role in the locomotor-activating effect of amphetamine. Systemic injection of amphetamine increases glutamate release in the NAc (Reid et al., 1997), a brain region that contains mGLUR5 mRNA and proteins (Xue et al., 1996). Systemic injection of MPEP, a selective mGLUR5 antagonist, was found to attenuate in a dose-orderly manner amphetamine-induced locomotion in rats and mice (Pietraszek et al., 2004; McGeehan et al., 2004, although see Spooen et al, 2000). Moreover, the mGLUR5 receptor seems to play a necessary role in psychostimulant reward. Chiamulera et al (2001) have shown that cocaine is as effective at increasing NAc DA release in wild-type mice as in mGLUR5 knock-out mice, and that the latter did not self-administer cocaine nor display increased locomotor activity to cocaine. Systemic MPEP dose-orderly decreases cocaine self-administration (Kenny et al., 2003; Kenny et al., 2004; Paterson and Markou 2005), and cocaine-induced conditioned place-preference (McGeehan and Olive 2003, although see Herzig and Schimdt 2004). A role for mGLUR5 in amphetamine reward remains, however, largely unknown. To date, a single study has been published on the effect of mGLUR5 on amphetamine reward and reported that MPEP at 1 to 20 mg/kg was ineffective at preventing induction of conditioned place-preference (McGeehan and Olive 2003). The present study was then aimed at determining the role of the mGLUR5 in the potentiation of BSR by amphetamine. We also determined the effectiveness of MPEP at blocking amphetamine-induced locomotor activity.

Materials and methods

Subjects

Male Long-Evans rats (Charles River, St-Constant, Quebec, Canada) weighing 300-325g upon their arrival to the animal colony were used. They were housed two per cage in a temperature and humidity controlled environment with a 12-hr light-dark cycle (lights off at 18:00); animals used for the BSR experiment were housed individually after the surgery. Food and water were available ad libitum in the home cage. Rats were allowed to habituate for 7 days to the new housing environment and testing was performed during the light phase of the light/dark cycle. Animals were treated in accordance with the Canadian Council on Animal Care Guide to the Care and Use of Experimental Animals.

Drugs

Amphetamine sulphate (AMPH) was dissolved in 0.9% saline at a concentration of 1 mg/ml. MPEP (2-methyl-(6-phenylethynyl)-pyridine) hydrochloride (Tocris, Ellisville, MO, USA) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) 70% at concentrations of 1, 3 and 9 mg/ml. Doses are expressed as the salt.

(a) Experiment 1: Brain stimulation reward

Surgery

Each animal was anaesthetized with isoflurane (2.5%, O₂ 0.6L/m) and mounted onto a stereotaxic apparatus. Stimulation electrodes were implanted within each hemisphere into the lateral hypothalamus using the following flat skull

coordinates: 2.8 mm posterior to bregma; 1.7 mm lateral to the midline and 8.6 mm below the surface of the skull (Paxinos and Watson, 1986). The electrodes were made from stainless steel wire (0.27 mm diameter) that was insulated with Epoxy except for the tip that was honed to a hemispherical shape. An uninsulated wire serving as the indifferent electrode was wrapped around four stainless steel screws that were threaded into the cranium. The whole assembly was fixed to the cranium with dental acrylic. A 0.05 ml solution of duplocillin containing 300,000 I.U. of penicillin was administered to prevent infections. The animals were allowed to recover for one week before behavioral training started.

Apparatus and procedures

Behavioral testing was carried out in operant chambers made from plywood and Plexiglas. Each chamber was equipped with an infrared photocell located inside a hole (3 cm diameter, 3 cm deep) 2 cm above the wire-mesh floor. To minimize disturbances due to external noise, chambers were encased in wooden boxes insulated with Styrofoam; a Plexiglas front window allowed constant viewing of the animal. Interruption of the photocell beam (nose poke) triggered a constant-current generator that delivered a single 500 msec train of rectangular cathodal pulses of 0.1 msec duration (Mundl, 1980). Each stimulation train was followed by an inter-train interval (500 msec) during which stimulation was not available (see Boye and Rompré, 1996 for a rationale). The effects of the stimulation at variable intensities (ranging from 280 to 560 μ a) were initially tested on each of the electrodes. The stimulation site at which nose poking was triggered with no or minimal motor effect at the lowest current intensity was chosen. Once operant responding was established, the animals were trained to respond during discrete 55-s trials, each trial

being followed by 30-s interval during which stimulation was not available. The beginning of each trial was signalled by five trains of non-contingent priming stimulation delivered one per second. Current intensity was held constant for each animal and the frequency was varied in descending order (88 to 28 Hz) in approximately 0.05 log unit steps. The reward threshold was derived from the function relating the total number of nose pokes per trial to the pulse frequency (rate/frequency, or R/F, curve) and was defined as the pulse frequency sustaining half-maximal rate of responding (M50). Drug testing began when daily lowest and highest reward threshold varied by less than 10% for three consecutive days. For each test session, three baseline reward thresholds were first determined; the first threshold was considered as warm-up and therefore was discarded, leaving two curves for analysis. Each animal was then injected with vehicle or one of the three doses of MPEP (1, 3 or 9 mg/kg, i.p.) and returned to the test cage 15 min later. Rate/frequency curves were determined for approximately 4.5h. One week separated each drug or vehicle test, and the order of testing was counterbalanced. At the end of this experiment we tested, in the same animals, the effect of the highest dose of MPEP on the reward potentiating effect of amphetamine. Animals were tested on two different weeks using the procedure described above, with the exception that the range of pulse frequency varied from 90 to 10 Hz. They either received vehicle or MPEP (9 mg/kg) followed 10 minutes later by amphetamine (1 mg/kg, i.p.), and R/F curves were determined beginning 5 minutes after the second injection for 2 hours.

Experiment 2: Locomotor activity

Apparatus

Test cages consisted of four Plexiglas walls of 43 cm (wide) x 43 cm (length) x 33 cm (height) and a wire-mesh floor; they were equipped with two arrays of 15 infrared photocells located 1.5 cm above the floor that detected horizontal movements, and a third array of 15 photocells located at 14.5 cm above the floor that detected vertical movements. Computer software quantified ambulatory activity by calculating the distance traveled beyond a virtual box of 9.6 X 9.6 cm (3 x 3 photocells) drawn around the animal; the location of the animal within the box was recorded by the computer ten times per second (Opto-Varimex Auto Track System, Columbus Instruments, Columbus, Ohio, USA). Movements detected within the virtual box were considered as non-ambulatory and were quantified as time (in sec) during which photocells breaks were detected. Vertical activity was quantified as the total number of photocell beams interruptions produced by the animal rearing.

Procedure

Naïve animals were first habituated to the test procedure and to the test cage. They were taken from the colony room, weighed and then placed into activity chamber for 30 minutes. The next day they were first exposed to the test cage and locomotor responses were measured for 30 min. They were then divided into four groups (8 animals per group) that received one of the following treatments: vehicle + vehicle (Group 1), vehicle + amphetamine (1 mg/kg, Group 2), MPEP (9 mg/kg) + vehicle (Group 3), MPEP + amphetamine (Group 4). In each case, the second injection was given 10 minutes following the first one. Locomotor activity was

measured starting 5 min after the second injection for 2 hours. A white noise (approximately 70 db) was present throughout testing session and habituation phase.

Histology

At the end of BSR experiment, the animals were deeply anaesthetized with urethane (1.4 g/kg, ip) and perfused transcardially with 0.9% saline followed by 10% formalin solution. Brains were removed, stored in formalin for several days and then immersed into a 20% sucrose-formalin solution. They were subsequently frozen and sliced in 40 μ m sections that were mounted onto gelatin-coated glass slides. Slices were stained with formal-thionin and the location of the stimulation electrode was determined under light microscopy.

Data analysis

Reward thresholds and maximal rates of responding (performance) were expressed as a percentage of pre-injection values (baseline) and group means were calculated. Statistical significance was determined with a two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures on time factor. The results obtained with a first group of animals (n=5) showed that it was unnecessary to test beyond 2 h following injection. Thus, animals used to complete the experiment were tested for 2 h. Parameters of locomotor activity (distance traveled, time of non-ambulatory movements, and vertical counts) were computed every 15 min for the habituation period, and every 30 min for the 2h test period. Group means were calculated and analyzed with a two-way ANOVA for repeated measures on time factor.

Comparisons among means were made with Duncan's multiple range post-hoc test, and the level of significance set at 0.05 (Statistica V6.0, Statsoft).

Results

Experiment 1: Brain stimulation reward

Of the 15 animals initially prepared for the experiments, 10 were successfully trained and reached the criterion of stability. Histological analysis confirmed for these rats that the stimulation sites were located along the medial forebrain bundle between the anterior part of the lateral hypothalamus (2.3 mm posterior to bregma) and the rostral border of posterior hypothalamus (4.3 mm posterior).

Fig. 1 illustrates for one rat the R/F curves recorded before and every 30 min for two hours after injection of vehicle and the three doses of MPEP. The R/F curves display the typical sigmoid-like shape characterized by an ascending segment followed by an asymptote. Vehicle and MPEP had weak or no behavioural effects as indicated by the almost complete overlap of the curves. A small rightward and a small downward shift was observed at 90 and 120 min after injection of 3 mg/kg; at a dose of 9 mg/kg, a small increase in performance was also measured.

Group mean percent changes in reward and performance are shown in Fig 2. Analysis of variance performed on reward threshold data yielded no effect of treatment [$F(3,35) = 0.50$, $P = 0.68$] nor of treatment by time interaction [$F(9,105) = 0.88$, $P = 0.54$], hence confirming that MPEP did not significantly alter the rewarding effectiveness of the stimulation at any of the doses tested. The ANOVA

also confirmed that the level of performance measured after each dose of MPEP (Fig. 2, bottom panel) was not different than after vehicle [treatment: $F(3,35) = 0,78$, $P = 0.51$] and at any time post-injection [treatment x time: $F(9,105) = 1.31$, $P = 0.24$].

Mean pre-drug reward thresholds measured at the beginning, and at the end of the tests with MPEP (and the vehicle), were not different ($21.85 \pm 1,1$ versus $22,05 \pm 1.0$; $t = 0.40$, $df = 8$, $P = 0,69$), suggesting that repeated injections with the antagonist did not alter sensitivity of the reward-relevant substrate.

As expected amphetamine potentiated the rewarding effectiveness of the stimulation by producing a leftward shift of the R/F curves (Fig. 3, left panel) and MPEP, at 9 m/kg, did not alter this effect (Fig. 3, right panel). Group mean results are shown in Fig 4. Analysis of variance yielded a significant effect of treatment [$F(3,32) = 39,3$, $P < 0.001$] and an analysis of main effect (one way ANOVA) revealed a significant effect of treatment at each time point; post-hoc analysis confirmed that amphetamine produced a significant decrease in reward threshold during the two hours test period ($P < 0.05$); MPEP which had no effect alone, slightly increased amphetamine's potentiation ($P < 0.05$) at 60 min. The ANOVA performed on maximal response data (Fig. 4, bottom panel) yielded a significant treatment by time interaction [$F(3,32) = 1,97$, $P = 0.05$] and post-hoc analysis revealed that the combined MPEP and amphetamine treatment increased performance to a level that was statistically different than vehicle at 60 and 90 min, and also different than amphetamine alone at 60 to 120 min ($P < 0.05$). When administered alone, MPEP did not alter

performance while amphetamine produced a small but statistically significant decrease at 120 min.

(b) Experiment 2: Locomotor activity

Amphetamine produced an increase in ambulatory [(F(3,28) = 28.0, P < 0.001)] non-ambulatory [(F(3,28) = 54.4, P < 0.001)] and vertical activity [(F(3,28) = 7.6, P < 0.001)] over the two hours test period (Fig. 5 top, middle, bottom panels respectively). By itself MPEP reduced all measures of locomotor response during the initial 30 min test period and produced higher non-ambulatory activity compared to vehicle at 120 min (Fig. 5, middle panel). When administered before amphetamine, MPEP attenuated the stimulant effect of amphetamine for the entire two hours. The level of spontaneous activity measured during the habituation period was not different between the groups for all measures of locomotion (Fig. 5, left panel).

Discussion

The present results replicate previous findings showing that systemic amphetamine reduces BSR thresholds while having weak, or no effect, on performance (Gallistel and Karras, 1984; Wise and Munn, 1993). This potentiation of reward by amphetamine is likely mediated by its action on central DA neurotransmission. Brain stimulation reward is very sensitive to changes in central DA impulse flow (Wise and Rompré, 1989; Wise, 1996). Systemic amphetamine increases extracellular DA in the NAc (Di Chiara and Imperato, 1988; Pontieri et al., 1995) and when microinjected directly into this nucleus it potentiates reward (Ranaldi and Beninger, 1994). Brain stimulation reward is also attenuated by DA

antagonists administered either systemically or directly into the NAc (Wise and Rompré, 1989). Amphetamine may also act indirectly on glutamate neurotransmission to potentiate reward. Systemic injection of amphetamine releases glutamate within the ventral tegmental area (VTA) and the NAc (Xue et al., 1996; Reid et al., 1997). The release of glutamate into the VTA likely increases DA impulse flow (Mathon et al., 2003) an effect that generally results in a decrease in BSR threshold (Wise and Rompré, 1989). Within the NAc, there is a large body of evidence that glutamate modulates DA release (Morari et al., 1998; West et al., 2003) and this effect may also alter BSR. The present results show that the potential contribution of glutamate to the potentiation of BSR by amphetamine is unlikely mediated by mGLUR5 receptors. In effect, MPEP, a selective mGLUR5 antagonist, failed to alter reward-potentiation by amphetamine at a dose previously reported to attenuate cocaine-induced potentiation of BSR (Kenny et al., 2004). Moreover, at a range of doses that were effective at attenuating drug reward (Kenny et al., 2003; Paterson et al., 2003; Kenny et al. 2004; Paterson and Markou 2005), it failed to alter reward threshold, hence suggesting that mGLUR5 receptors are not a relevant component of the reward-relevant circuitry. This latter result is in contradiction with previous studies reporting a dose-orderly increase in BSR threshold following MPEP injection (Harrison et al. 2002; Kenny et al., 2003; Kenny et al., 2004). Methodological differences, such as rat strain, the use of stimulation frequency rather than current intensity as the independent variable, operant responses (nose poke versus wheel turning) may account for the discrepancy. Another explanation is the stimulation sites. Previous studies, for instance, have reported site-dependent changes in BSR threshold following administration of α -methyl-p-tyrosine

(Edmonds and Gallistel, 1977) and of leptin (Fulton et al., 2000). Such a site-dependency would predict a large variability in the response to MPEP but this was not observed in the present study (see Figs 2 and 4). Pharmacological inactivity of MPEP can also be excluded because it effectively altered locomotor activity (see below); moreover, when combined with amphetamine it produced a significant potentiation of maximal rates of responding. Such an increase in maximal responding is generally interpreted as reflecting an increase in performance or in the ability of the animal to produce the operant response. In the present study the increase in performance occurs over a time period and at a dose that failed to alter BSR thresholds which provides additional support for the hypothesis that the two measures are mediated by different neural substrates (Boye and Rompré, 2000). Animals had to produce a nose poke to trigger the stimulator and it could be that this response is sensitive to the increased exploratory activity produced by the drug. This is unlikely however because amphetamine stimulates activity but fails to potentiate performance when given alone; in fact it slightly reduced it in the last 30 min. Moreover, MPEP at the highest dose was found to reduce locomotion rather than potentiate it (see below).

It is well known that at a low dose amphetamine produces a significant increase in locomotor activity, an effect that we observed during the entire two hour test period. Pre-treatment with the highest dose of MPEP (9 mg/kg) attenuated the locomotor-stimulant effect of amphetamine. The effectiveness of MPEP at attenuating the three measures of locomotion allows us to exclude the occurrence of stereotypy that could have interfered with expression of some other components of

locomotion. These findings are consistent with a previous report (McGeehan et al., 2004) and suggest that glutamate via mGLUR5 contributes to the locomotor stimulant effect of amphetamine. When given alone, MPEP also decreased all measures of locomotor activity during the first 30 minutes. This is also consistent with a previous study that reported a suppression of spontaneous locomotion within the first 25 min following a similar dose of MPEP (Tessari et al., 2004). Locomotor activity was measured in the present study following a 30 min habituation period to the test environment during the light phase of the circadian cycle and with the lights OFF. Such testing conditions reduce novelty but still contribute to increase basal locomotor activity (Crawley, 1988); it allowed us to minimize a potential floor effect and hence to detect a suppression of activity. The possibility that MPEP effectively attenuated locomotion because it induced a motor deficit can be excluded. Tessari et al (2004) showed that at a similar dose (given i.v.) MPEP does not alter motor coordination. Moreover, the measure of maximal responding for BSR is very sensitive to motor deficits (Miliaressis et al., 1986) and no change in this measure was observed after MPEP (Fig. 2, bottom panel). Finally, the suppressant effect of MPEP on amphetamine-induced locomotion largely outlasted its suppression of spontaneous locomotion. The results suggest that mGLUR5 receptors play a role in locomotion initiated by external environmental conditions and by amphetamine.

Electrical stimulation of reward-relevant sites along the medial forebrain bundle (MFB) induces a strong increase in spontaneous locomotion. Moreover, drugs of abuse, such as psychostimulants and opioids, stimulate locomotion and

produce a strong rewarding effect, and it has been suggested that these behavioral responses are mediated by a common substrate (Wise and Bozarth, 1987). The present results are consistent with this hypothesis as amphetamine potentiated, at the same dose, both reward and locomotion. There is some evidence, though, that at some point in the circuitry the substrate differs. Exploratory locomotion is induced, for instance, at electrical stimulation parameters that fail to induce reward (Miliaressis and LeMoal, 1976), and results of a psychophysical study suggests that they are mediated by different sets of fibers that travel along the MFB (Durivage and Miliaressis, 1987). Moreover, other studies suggest that the rewarding effect of amphetamine is mediated by DA within the shell of the NAc while its locomotor activating effect is mediated by DA within the core (Weiner et al., 1996; Ikemoto et al., 1997; Boye et al., 2001; Sellings and Clarke, 2003). Immunohistochemistry and autoradiographic studies have shown that mGluR5 are highly expressed in the NAc (Shigemoto et al., 1993; Testa et al., 1994) and that they are dissimilarly expressed in the different groups of projecting NAc neurons. In effect, mGluR5 are more abundant for instance in striatopallidal neurons which mainly originate from the core, than in neurons projecting to the ventral tegmental area, which mainly originate from the shell (Lu et al., 1999). The present results add further support for the hypothesis that the substrate mediating locomotor activity and reward differs at some level. They would suggest that glutamate, via its action on mGluR5 within the NAc core, play a key role in expression of spontaneous locomotion and in amphetamine-induced enhancement of locomotion. They also suggest that mGluR5 within the NAc shell are unlikely to play a key role in reward induced by brain electrical stimulation.

(i) References

1. Boye SM, Rompre PP., Effect of pimozide on self-stimulation threshold under a continuous and fixed-interval schedule of reinforcement. *Behav.Brain Res.* 1996, 78: 243-245
2. Boye SM, Rompre PP., Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. 2000, *J.Neurosci.* 20: 1229-1239
3. Boye SM, Grant RJ, Clarke PB Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology* 2001, 40: 792-805
4. Campbell A, Villavicencio AT, Yeghiayan SK, Balikian R, Baldessarini RJ Mapping of locomotor behavioral arousal induced by microinjections of dopamine within nucleus accumbens septi of rat forebrain. *Brain Res.* 1997, 771: 55-62
5. Chiamulera C, Epping-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, Corsi M, Orzi F, Conquet F Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat.Neurosci.* 2001, 4: 873-874
6. Colle LM, Wise RA Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res.* 1988, 459: 361-368
7. Crawley JN Attenuation of dark-induced hyperlocomotion by a cholecystokinin antagonist in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 1988, 473: 398-400
8. Di Chiara G, Imperato A Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1988, 85: 5274-5278
9. Di Chiara G The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend.* 1995, 38: 95-137
10. Durivage A, Miliareisis E Anatomical dissociation of the substrates of medial forebrain bundle self-stimulation and exploration. *Behav.Neurosci.* 1987, 101: 57-61
11. Edmonds DE, Gallistel CR Reward versus performance in self-stimulation: electrode-specific effects of alpha-methyl-p-tyrosine on reward in the rat. *J.Comp Physiol Psychol.* 1977, 91: 962-974

12. Fulton S, Woodside B, Shizgal P Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science* 2000, 287: 125-128
13. Gallistel CR, Karras D Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 1984, 20: 73-77
14. Harrison AA, Gasparini F, Markou A Nicotine potentiation of brain stimulation reward reversed by DH beta E and SCH 23390, but not by eticlopride, LY 314582 or MPEP in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, 160: 56-66
15. Herzig V, Schmidt WJ Effects of MPEP on locomotion, sensitization and conditioned reward induced by cocaine or morphine. *Neuropharmacology* 2004, 47: 973-984
16. Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L, Aulisi EF, Stanley BG, Lenard L Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1983,81: 158-163
17. Ikemoto S, Glazier BS, Murphy JM, McBride WJ Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J.Neurosci.* 1997, 17: 8580-8587
18. Joyce EM, Stinus L, Iversen SD Effect of injections of 6-OHDA into either nucleus accumbens septi or frontal cortex on spontaneous and drug-induced activity. *Neuropharmacology* 1983, 22: 1141-1145
19. Kelly PH, Iversen SD Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. *Eur.J.Pharmacol.* 1976, 40: 45-56
20. Kenny PJ, Paterson NE, Boutrel B, Semenova S, Harrison AA, Gasparini F, Koob GF, Skoubis PD, Markou A Metabotropic glutamate 5 receptor antagonist MPEP decreased nicotine and cocaine self-administration but not nicotine and cocaine-induced facilitation of brain reward function in rats. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2003, 1003: 415-418
21. Kenny PJ, Boutrel B, Gasparini F, Koob GF, Markou A Metabotropic glutamate 5 receptor blockade may attenuate cocaine self-administration by decreasing brain reward function in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004
22. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998, 21: 467-476
23. Lu XY, Ghasemzadeh MB, Kalivas PW Expression of glutamate receptor subunit/subtype messenger RNAs for NMDAR1, GLuR1, GLuR2 and mGLuR5 by accumbal projection neurons. *Brain Res.Mol.Brain Res.* 1999, 63: 287-296

24. Mathon DS, Kamal A, Smidt MP, Ramakers GM Modulation of cellular activity and synaptic transmission in the ventral tegmental area. *Eur.J.Pharmacol.* 2003, 480: 97-115
25. McGeehan AJ, Olive MF The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs of abuse. *Synapse* 2003, 47: 240-242
26. McGeehan AJ, Janak PH, Olive MF Effect of the mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine (MPEP) on the acute locomotor stimulant properties of cocaine, D-amphetamine, and the dopamine reuptake inhibitor GBR12909 in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2004, 174: 266-273
27. Miliaressis E, LeMoal M Stimulation of the medial forebrain bundle: behavioral dissociation of its rewarding and activating effects. *Neurosci. Lett.* 1976, 2: 295-300
28. Miliaressis E, Rompré P-P, Laviolette P, Philippe L, Coulombe, D The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol. Behav.* 1986, 37: 85-91
29. Morari M, Marti M, Sbrenna S, Fuxe K, Bianchi C, Beani L Reciprocal dopamine-glutamate modulation of release in the basal ganglia. *Neurochem.Int.* 1998, 33: 383-397
30. Mundl WJ A constant-current stimulator. *Physiol Behav.* 1980, 24: 991-993
31. Paterson NE, Semenova S, Gasparini F, Markou A The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167: 257-264
32. Paterson NE, Markou A The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP decreased break points for nicotine, cocaine and food in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005, 179 : 255-261
33. Paxinos G, Watson C, *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd edn. Academic Press, New York 1986
34. Phillips GD, Robbins TW, Everitt BJ Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology (Berl)* 1994, 114: 477-485
35. Pietraszek M, Rogoz Z, Wolfarth S, Ossowska K Opposite influence of MPEP, an mGluR5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *J.Physiol Pharmacol.* 2004,55: 587-593
36. Pijnenburg AJ, Honig WM, van Rossum JM Inhibition of d-amphetamine-induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacologia.* 1975, 41: 87-95

37. Pijnenburg AJ, Honig WM, Van der Heyden JA, van Rossum JM Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. *Eur.J.Pharmacol.* 1976, 35: 45-58
38. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995, 92: 12304-12308
39. Ranaldi R, Beninger RJ Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Res.* 1994, 642: 251-258
40. Reid MS, Hsu K, Jr., Berger SP Cocaine and amphetamine preferentially stimulate glutamate release in the limbic system: studies on the involvement of dopamine. *Synapse* 1997, 27: 95-105
41. Sellings LH, Clarke PB Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J.Neurosci.* 2003, 23: 6295-6303
42. Sharp T, Zetterstrom T, Ljungberg T, Ungerstedt U A direct comparison of amphetamine-induced behaviours and regional brain dopamine release in the rat using intracerebral dialysis. *Brain Res.* 1987, 401: 322-330
43. Shigemoto R, Nomura S, Ohishi H, Sugihara H, Nakanishi S, Mizuno N Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. *Neurosci.Lett.* 1993, 163: 53-57
44. Spooren WP, Gasparini F, Bergmann R, Kuhn R Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur.J.Pharmacol.* 2000, 406: 403-410
45. Tessari M, Pilla M, Andreoli M, Hutcheson DM, Heidbreder CA Antagonism at metabotropic glutamate 5 receptors inhibits nicotine- and cocaine-taking behaviours and prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 499 : 121-133
46. Testa CM, Standaert DG, Young AB, Penney JB, Jr. Metabotropic glutamate receptor mRNA expression in the basal ganglia of the rat. *J.Neurosci.* 1994, 14: 3005-3018
47. Weiner I, Gal G, Rawlins JN, Feldon J Differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens in latent inhibition and amphetamine-induced activity. *Behav.Brain Res.* 1996, 81: 123-133
48. West AR, Floresco SB, Charara A, Rosenkranz JA, Grace AA Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2003, 1003: 53-74

49. Wise RA, Bozarth MA A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol.Rev.* 1987, 94: 469-492
50. Wise RA, Rompre PP Brain dopamine and reward. *Annu.Rev.Psychol.* 1989, 40: 191-225
51. Wise RA, Munn E Effects of repeated amphetamine injections on lateral hypothalamic brain stimulation reward and subsequent locomotion. *Behav.Brain Res.* 1993, 55: 195-201
52. Wise RA Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu.Rev.Neurosci.* 1996, 19: 319-340
53. Xue CJ, Ng JP, Li Y, Wolf ME Acute and repeated systemic amphetamine administration: effects on extracellular glutamate, aspartate, and serine levels in rat ventral tegmental area and nucleus accumbens. *J.Neurochem.* 1996, 67: 352-363

Figure Legends

Fig. 1 Rate of response per trial plotted as a function of the stimulation frequency (in log units) obtained from one rat before and after a systemic injection of 1, 3 and 9 mg/kg of MPEP and of vehicle. In every panel each point on the curve labelled pre-drug represents the mean number of responses (nose poke) recorded at each pulse frequency tested before the injection. The time in the legends correspond to the end of the R/F curve determination.

Fig. 2 Changes in reward threshold (top panel) and in maximal rates of responding (performance, bottom panel) as a function of time after three doses of MPEP and vehicle. Data are expressed as percentage of pre-injection values. Each point represents the mean score \pm SEM ($n = 10$, except for the 1 mg/kg dose, $n = 9$ due to a technical problem). The time on the x-axis corresponds to the end of each R/F curve determination.

Fig. 3 Rate of responding as a function of the stimulation frequency (in log units) obtained from one rat before and after a systemic injection of vehicle + 1 mg/kg amphetamine (VEH + AMPH, left panel) and 9 mg/kg of MPEP + amphetamine (MPEP + AMPH, right panel). In every panel, each point on the curve labelled pre-drug represents the mean number of responses (nose poke) recorded at each pulse frequency tested before the injection. The time in the legends correspond to the end of the R / F curve determination.

Fig. 4 Changes in reward threshold (top panel) and in maximal rates of responding (performance, bottom panel) as a function of time after injection of vehicle (VEH), MPEP (9 mg/kg), vehicle + amphetamine (VEH + AMPH, 1 mg/kg) and MPEP + amphetamine (MPEP + AMPH). Note that for the VEH and MPEP groups the data are the same as those presented in Fig. 2. Data are expressed as percentage of pre-injection values. Each point represents the mean score \pm SEM ($n = 10$). The time on the x-axis correspond to the end of each R/F curve determination. Star and cross indicate a statistically significant difference ($P < 0.05$) with VEH and AMPH respectively.

Fig. 5 Ambulatory (expressed as distance traveled in meters), non-ambulatory [expressed as time in min making movements within the virtual box (see methods)], and vertical (expressed as total photocell counts / 100) activity measured 30 min before (habituation period, -30 to 0 min) and after drug treatments. Following the habituation period, different groups of rats were injected with either vehicle + vehicle (V + V, $n = 8$), MPEP (9 mg/kg) + vehicle (M + V, $n = 8$), vehicle + amphetamine (1 mg/kg, V + A, $n = 8$) or MPEP + amphetamine (M + A, $n = 8$). Total (2 hrs) activity scores are shown on the right for each group. Analysis of variance performed on data for the habituation period yielded no effect of group [ambulatory: $F(3,27) = 1.50$ $P = 0.26$; non-ambulatory activity: $F(3,27) = 1,2$ $P = 0.33$; vertical activity: $F(3,27) = 0.09$, $P = 0.96$] nor of group x time interaction [ambulatory: $F(6,54) = 0.37$, $P = 0.89$; non-ambulatory activity: $F(6,54) = 0.93$, $P = 0.48$; vertical activity: $F(6,54) = 0.78$, P

= 0.58]. Star and cross indicate a statistically significant difference with V+V and M+A respectively ($P < 0.05$).

Figure 2

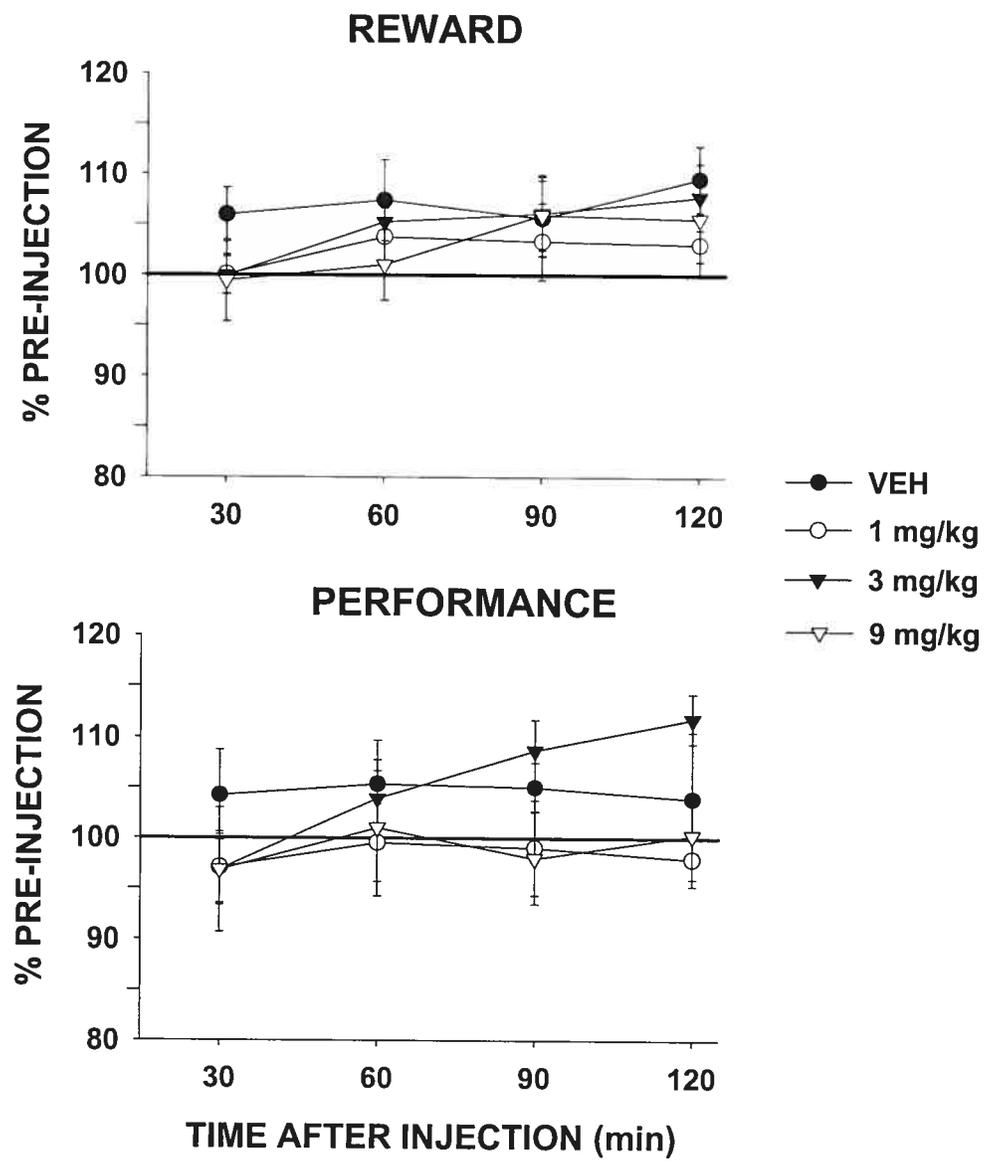


Figure 3

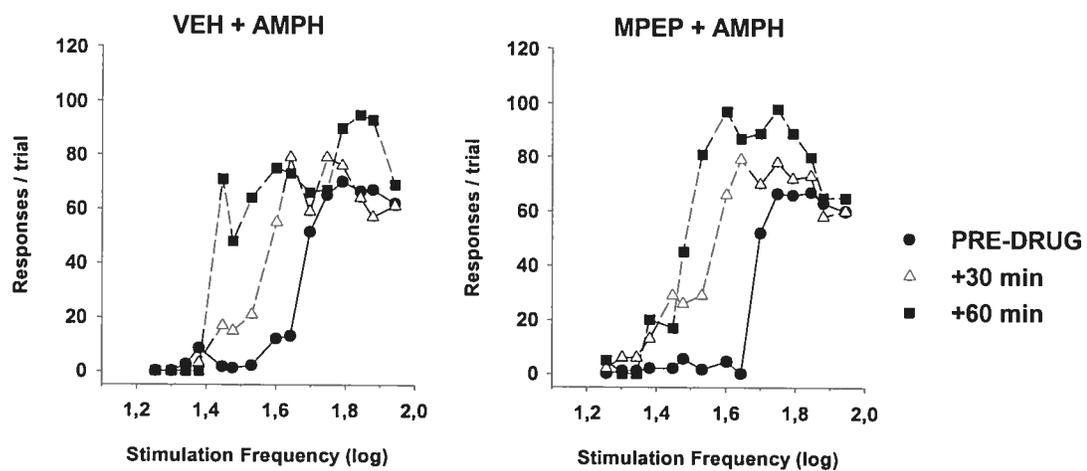


Figure 4

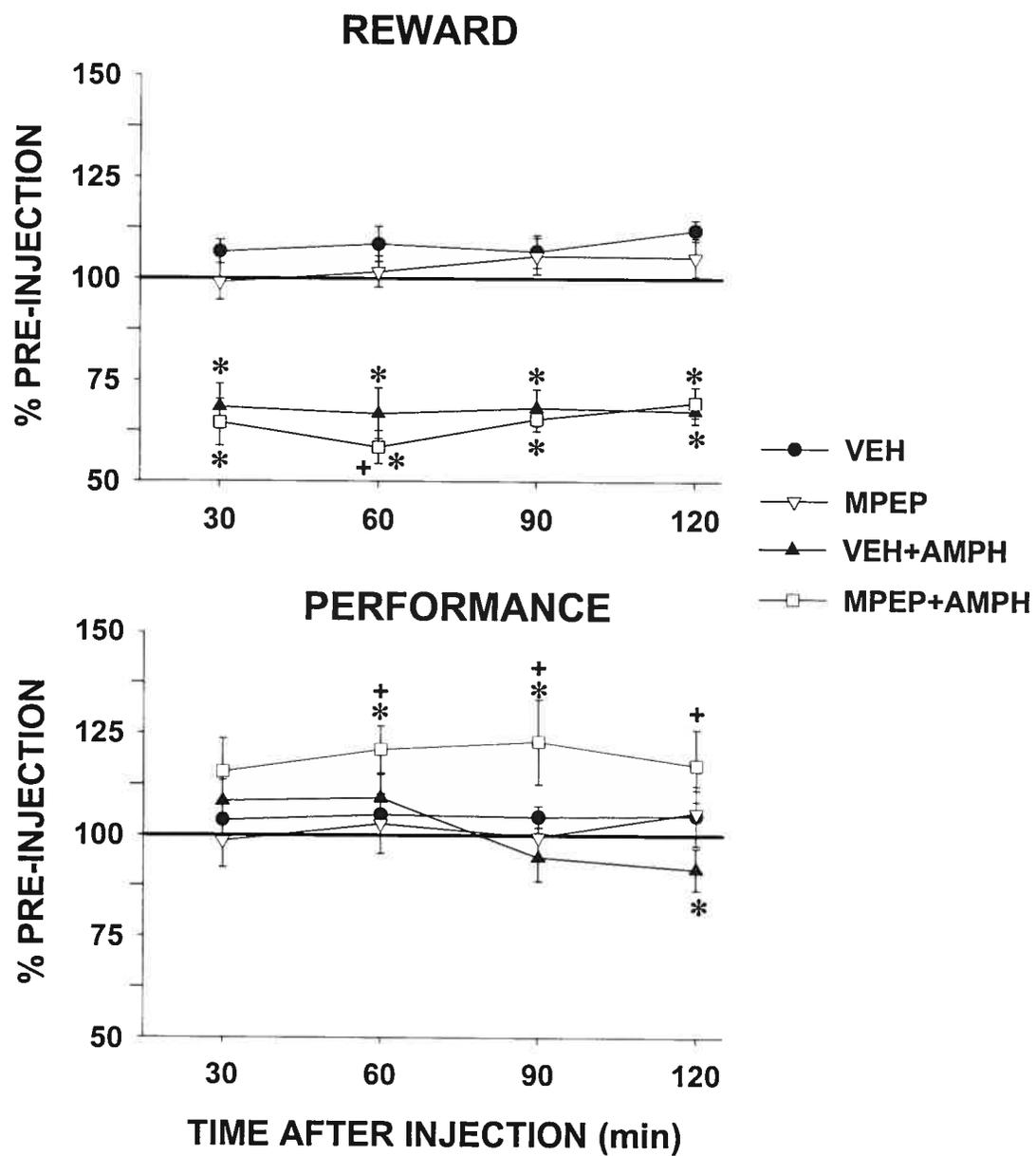
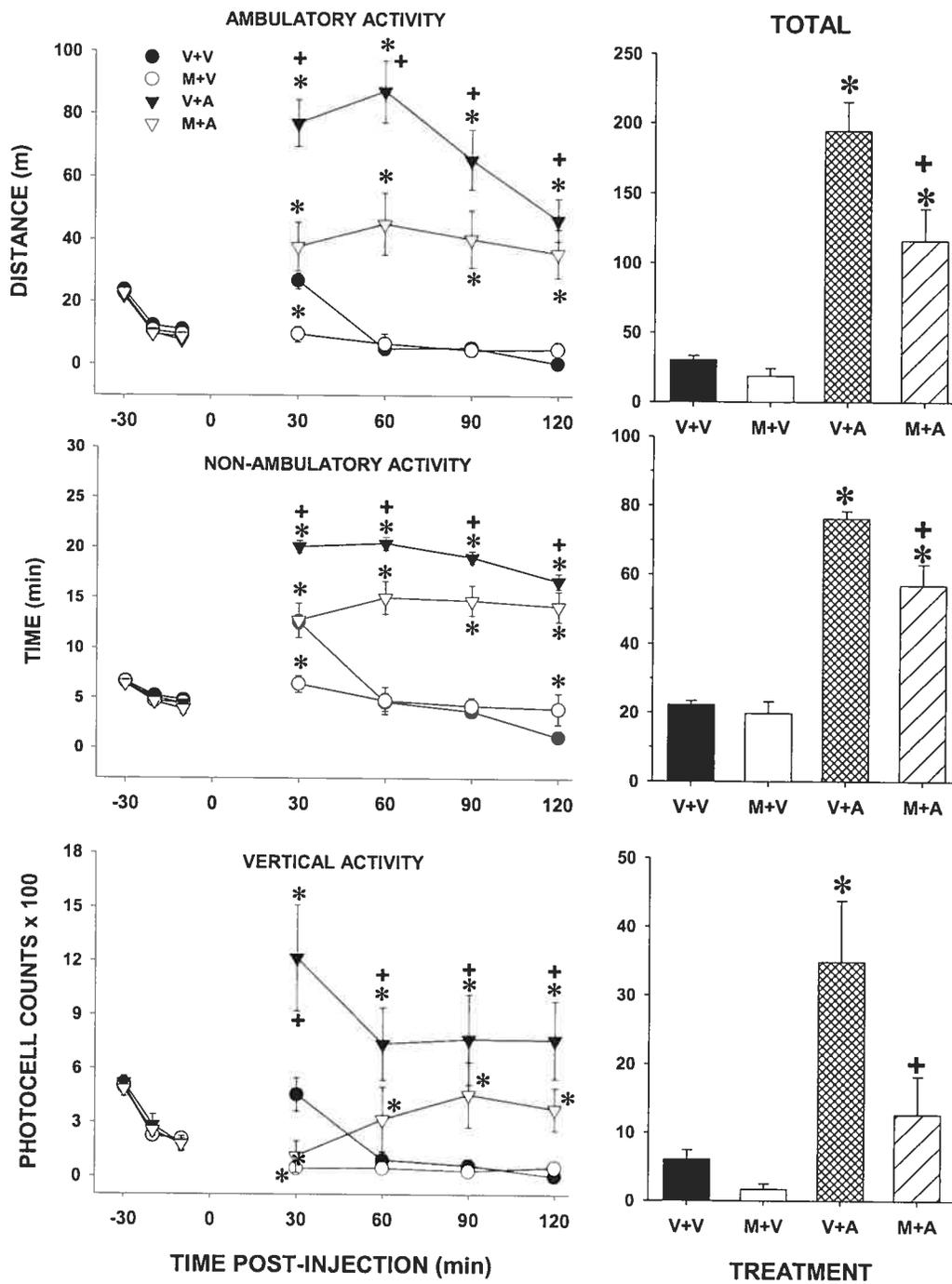


Figure 5



Conclusion

Résultats et hypothèses

Récompense

Un premier objectif de cette étude était de déterminer le rôle des mGluRs 5 dans l'effet de récompense induit par la stimulation électrique du faisceau médian prosencéphalique (FMP). Pour ce faire, le comportement d'ASI et la méthode psychophysique ont été utilisés avec des rats ayant reçu chacun des doses différentes de MPEP, un antagoniste sélectif des mGluRs 5. Les résultats présentés dans l'article montrent que l'administration de 1, 3 et 9 mg/kg de MPEP n'altère pas de façon significative la valeur renforçante (le seuil de récompense) de la stimulation électrique du FMP. Ces résultats infirment donc la première hypothèse qui stipulait que le MPEP augmente le seuil d'ASI, un effet qui est fonction de la dose. De plus, le MPEP n'a pas entraîné de changement dans la réponse maximale ce qui suggère que les mesures du seuil de récompense n'étaient pas biaisées. Selon la méthode psychophysique, un changement de la réponse maximale reflète un changement dans la capacité de l'animal à produire la réponse opérante. Or, il a été démontré qu'une diminution de plus de 50% de la réponse maximale peut produire une augmentation significative du seuil de récompense (Milliaressis et coll., 1986; Fouriez et coll., 1990). Cette mesure permet donc de déterminer si un changement de la valeur du seuil de récompense est spécifique ou non à l'atténuation de la récompense.

Les résultats de cette étude sont différents de ceux rapportés précédemment. En effet, Markou et coll. (Harrison et coll., 2002; Kenny et coll., 2003a; Kenny et coll., 2003b; Kenny et coll., 2005) ont rapporté que le MPEP, à la dose de 9 mg/kg, produit une augmentation significative du seuil de récompense induite par la

stimulation du FMP. Selon les auteurs, cette augmentation ne peut être expliquée par une atténuation de la capacité de l'animal à produire la réponse opérante. Toutefois, plusieurs variables méthodologiques peuvent expliquer ces résultats différents.

Premièrement dans les études qui ont rapporté un effet atténuateur du MPEP, les auteurs ont utilisé l'intensité du courant plutôt que la fréquence de la stimulation (dans la présente étude) comme variable indépendante. Une variation de l'intensité du courant entraîne une variation de la population de fibres nerveuses activées à la pointe de l'électrode. Ainsi, une plus grande intensité stimule un plus grand nombre de fibres, ce qui explique que la stimulation est plus renforçante. En faisant varier l'intensité, on fait aussi varier la nature des fibres impliquées (Ranck, 1975). En effet, les fibres très excitables sont activées par une intensité faible alors que les fibres peu excitables sont activées par une intensité de courant élevée (pour une durée de pulsion constante). Puisque le circuit de la récompense est constitué de fibres nerveuses hétérogènes (Gallistel et coll., 1981), il est possible que les populations de fibres nerveuses directement activées dans les études précédentes et la présente étude aient été différentes. Cette hypothèse suppose que la contribution des mGluRs 5 à l'effet renforçant de la stimulation du FMP est spécifique à l'activation d'une sous-population de fibres nerveuses. Elle pourrait être testée en comparant l'effet du MPEP sur l'ASI induit par des paramètres de stimulation différents, notamment à différentes durées de pulsion.

Un deuxième facteur d'ordre méthodologique qui pourrait expliquer la différence des résultats est la nature même de la réponse opérante. En effet, les rats de la présente étude devaient insérer leur museau dans une ouverture afin d'activer

le stimulateur alors que les rats des autres études devaient faire tourner un baril d'un quart de tour. Ces deux types de réponses opérantes demandent un effort physique différent et possiblement un niveau de motivation différent. Il a été démontré par exemple, qu'en augmentant l'effort requis pour déclencher la stimulation, par une majoration du poids nécessaire pour activer un levier par exemple, on augmente l'intensité de la stimulation nécessaire au maintien de la réponse opérante (Miliaressis et coll., 1986; Fouriez et coll., 1990). Si l'effet du MPEP est dépendant des paramètres de stimulation (donc de la sous-population des fibres nerveuses activées), l'effort requis pour produire la réponse peut s'avérer une variable pertinente pour expliquer la différence des résultats.

Une autre variable est la souche de rats utilisée. Dans les études qui ont rapporté un effet atténuateur, des rats de souche Wistar ont été utilisés. La sensibilité du circuit de récompense diffère d'une souche à l'autre. Par exemple, il a été démontré que certaines souches de rats peuvent être différemment sensibles à certaines substances agissant sur le système de récompense (Shoaib et coll., 1995; Brodtkin et coll., 1999). Les rats Wistar sont plus sensibles à l'effet de récompense de l'éthanol que les rats Long-Evans (Gauvin et coll., 1993). Par contre, les rats Long-Evans sont plus sensibles à l'effet de récompense induit par la nourriture que les rats Wistar (Cain et coll., 2004). Une étude comparative de l'effet du MPEP, entre les deux souches avec des paramètres de stimulation identiques, pourrait permettre de tester cette hypothèse.

Il est également possible que la différence des résultats obtenus soit attribuable au site de stimulation. Cette hypothèse nous ramène à la première soit une différence dans la sous-population de fibres nerveuses activées. Edmonds et

Gallistel (1977) ont montré par exemple que l'effet atténuateur de l' α -methyl-p-tyrosine sur la récompense est dépendant du site de stimulation dans le FMP. Fulton et coll. (2000) ont rapporté que la leptine augmente et atténue la récompense selon le site de stimulation dans le FMP. Cette hypothèse prédit une forte variabilité dans les résultats obtenus avec le MPEP, puisque la localisation des sites de stimulation dans l'HL était légèrement différente d'un rat à l'autre. Les résultats présentés dans l'article n'appuient pas cette hypothèse puisque la variabilité était relativement faible.

Enfin, une dernière possibilité est que la préparation du MPEP et les conditions de garde ont réduit ou inhibé son efficacité pharmacologique. Cette hypothèse peut également être écartée puisque le MPEP a atténué la locomotion spontanée et réduit l'effet stimulant de l'amphétamine sur la locomotion (expérience II). Il est toutefois possible que la dose requise pour inhiber l'effet de l'amphétamine sur l'ASI soit supérieure à celle requise pour inhiber l'effet de cette drogue sur la locomotion. Pour tester cette hypothèse, il faudrait vérifier l'efficacité de doses plus élevées de MPEP.

Un second objectif de ce travail était de caractériser le rôle des mGluRs 5 dans la potentialisation de l'effet de récompense induit par la stimulation de l'HL par l'amphétamine. Pour ce faire, le seuil de récompense a été mesuré chez des rats traités avec de l'amphétamine et le MPEP ainsi qu'avec l'amphétamine seule. Les résultats obtenus suite à l'injection de l'amphétamine seule sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature (Gallistel et Karras, 1984; Wise et Munn, 1993). En effet, l'amphétamine a produit une potentialisation de l'efficacité renforçante de la

stimulation qui s'est traduite par une diminution significative du seuil de récompense et ce, avec un faible effet sur la réponse maximale. Tel que mentionné en introduction, l'effet potentialisateur de l'amphétamine est fort probablement dû à son action sur la neurotransmission dopaminergique du système mésocorticolimbique (Di Chiara et Imperato, 1988; Wise et Rompré, 1989). Plusieurs études ont rapporté que l'amphétamine augmente la concentration synaptique de dopamine dans le NAc (Carboni et coll., 1989; Wise, 1996), une région limbique qui joue un rôle dans la récompense (voir la section 3.2.3 du présent ouvrage pour une revue). De plus, l'injection d'amphétamine directement dans le NAc produit une diminution du seuil d'ASI (Colle et Wise, 1988; Ranaldi et Beninger, 1994) alors que l'injection d'un antagoniste dopaminergique augmente le seuil d'ASI (Stellar et coll., 1983; Nakajima et O'Regan, 1991). Cependant, l'amphétamine altère également la neurotransmission glutamatergique au niveau du NAc (Labarca et coll., 1995; Xue et coll., 1996; Reid et coll., 1997), un noyau riche en mGluRs 5 (Testa et coll., 1994). Les résultats obtenus chez les rats traités avec l'amphétamine et le MPEP viennent infirmer la deuxième hypothèse qui stipulait que le MPEP, à la dose de 9 mg/kg atténue la diminution du seuil d'ASI induite par l'administration de 1 mg/kg d'amphétamine. En effet, les changements du seuil de récompense mesurés après traitement avec l'amphétamine seule et après traitement avec l'amphétamine et le MPEP n'étaient pas différents. Ces résultats suggèrent donc que les mGluRs 5 ne sont pas mis à contribution dans l'effet potentialisateur de l'amphétamine sur la récompense induite par la stimulation de l'HL. Bien qu'à ce jour, aucune étude n'ait testé l'efficacité du MPEP à atténuer l'effet potentialisateur de l'amphétamine, d'autres ont testé son efficacité contre la cocaïne et la nicotine.

Les résultats confirment que le MPEP n'altère pas la potentialisation de la récompense par ces drogues psychostimulantes (Harrison et coll., 2002; Kenny et coll., 2003b; Kenny et coll., 2005).

Lorsqu'administré conjointement avec l'amphétamine, le MPEP a induit une augmentation de la réponse maximale. Le fait que cette mesure soit altérée, alors que le seuil de récompense reste inchangé, suggère que des substrats neuronaux différents sous-tendent ces deux phénomènes. Une telle dissociation a déjà été observée dans des études précédentes (Miliaressis et Rompré, 1987; Rompré, 1995; Clark et coll., 1996; Boye et Rompré, 2000). L'interprétation de l'augmentation de la réponse maximale comme une augmentation de l'activité exploratoire (phénomène relié à la stimulation du système de récompense) n'est pas appuyée par les données observées. En effet, l'amphétamine utilisée seule augmente l'activité locomotrice et exploratoire alors qu'elle diminue significativement la réponse maximale à 120 minutes après l'injection. De plus, le MPEP diminue l'activité locomotrice alors que dans le modèle d'ASI, en présence d'amphétamine, il potentialise la réponse maximale.

Activité locomotrice

Cette étude avait également pour objectif de déterminer le rôle des mGluRs dans la locomotion spontanée et dans l'augmentation de la locomotion induite par l'amphétamine. Trois paramètres de l'activité locomotrice ont été mesurés : l'activité ambulatoire, l'activité non-ambulatoire et l'activité verticale. L'analyse comparative de ces paramètres permet de s'assurer qu'une diminution de l'un n'est pas causée par l'augmentation d'un ou des autres paramètres. Une diminution de

l'activité verticale peut être causée par une augmentation de l'activité ambulatoire et/ou non-ambulatoire; l'interprétation d'une telle diminution ne sera pas la même que celle observée en l'absence de changements des activités ambulatoire et non-ambulatoire. Aussi, les conditions environnementales ont été ajustées afin d'observer soit une diminution soit une augmentation de l'activité locomotrice. Les mesures ont été prises pendant la phase lumineuse du cycle circadien mais en absence de lumière. Cette période du cycle circadien est caractérisée chez le rongeur par une faible activité locomotrice et dans ces conditions, l'absence de lumière stimule la locomotion (Crawley, 1988). Enfin, une période d'acclimatation de 30 minutes a permis de réduire l'effet de nouveauté. Ces conditions expérimentales ont contribué à minimiser l'impact d'un « effet plancher » ou d'un « effet plafond » sur les mesures de l'activité locomotrice.

Les résultats ont montré que le MPEP (9 mg/kg) diminue significativement les trois mesures d'activité locomotrice durant les 30 premières minutes suivant l'injection. Ils viennent donc appuyer la troisième hypothèse qui stipulait que le MPEP, à la dose de 9 mg/kg, diminue la locomotion spontanée. Cette hypothèse est également appuyée par les résultats de Tessari et al. (2004) qui montrent que le MPEP, à des doses équivalentes, diminue la locomotion spontanée pendant les 25 premières minutes suivant son injection. Tessari et al (2004) ont également démontré que l'effet atténuateur du MPEP ne peut être attribué à un déficit des capacités motrices de l'animal, ce qui est renforcé par les résultats de Spooren et coll. (2000b) et de Walker et coll. (2001). Il est pertinent de rappeler que dans l'expérience précédente, aucune diminution du taux maximal de réponse d'ASI n'a été observée après l'administration du MPEP (à la même dose); cette observation

vient renforcer la conclusion de Tessari et al (2004) puisque cette mesure est très sensible à un déficit moteur (Miliaressis et coll., 1986). Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que les mGluRs 5 constituent un élément important du circuit neuronal responsable de la locomotion induite par les conditions environnementales.

Il est bien connu que l'administration d'une faible dose d'amphétamine induit une augmentation de la locomotion (Swerdlow et coll., 1986), un effet observé dans la présente étude au cours de la période de test de deux heures. Le MPEP a produit une atténuation de l'effet stimulant de l'amphétamine et cela pour les trois mesures d'activité. L'effet atténuateur du MPEP a été observé non seulement durant les 30 premières minutes mais également pour la durée totale du test. Ceci laisse supposer que l'atténuation de la locomotion induite par l'amphétamine n'est pas seulement due à un effet additif entre les actions du MPEP et de l'amphétamine mais bien à une interaction pharmacologique. Ces résultats viennent donc appuyer la quatrième hypothèse qui stipulait que le MPEP, à la dose de 9 mg/kg, diminue l'augmentation de la locomotion induite par l'administration de 1 mg/kg d'amphétamine. Ils permettent donc de conclure que le glutamate via les récepteurs mGluRs 5 est mis à contribution dans l'augmentation de la locomotion induite par l'amphétamine.

Dissociation de la récompense et de la locomotion

Il est mentionné en introduction que l'action psychomotrice de l'amphétamine est fortement liée à son effet renforçant. En outre, Wise et Bozarth (1987) ont suggéré que les substrats neuronaux qui sous-tendent ces deux actions seraient communs en certains points. Par contre, selon certaines études,

quoique partiellement communs, ces mécanismes diffèrent à certains niveaux. Par exemple, Miliareisis et LeMoal (1976) ont pu induire, grâce à des manipulations des paramètres de stimulation, l'activité exploratoire en absence d'ASI, deux comportements normalement observés ensemble suite à la stimulation électrique du FMP. Une autre étude psychophysique (Durivage et Miliareisis, 1987) suggère que les comportements d'exploration et d'ASI sont soutenus par différents groupes de fibres le long du FMP. De plus, si l'hypothèse selon laquelle les phénomènes de récompense et de locomotion dirigée sont soutenus par un même mécanisme biologique est exacte, alors les drogues qui induisent une sensibilisation¹² de leur effet stimulant devraient aussi induire une sensibilisation de leurs effets de récompense. Cependant, les résultats obtenus par Wise et Munn (1993) montrent que même si l'amphétamine potentialise tant l'ASI que la locomotion, la sensibilisation à l'amphétamine se produit pour son action psychomotrice mais pas pour son effet renforçant. Cette étude suggère alors l'opposé de l'hypothèse mentionnée ci-haut stipulant que la récompense et la locomotion dirigée sont soutenues par un même mécanisme biologique, supportant ainsi l'idée selon laquelle les substrats neurobiologique supportant ces deux phénomènes, quoique possédant des éléments communs, diffère en certains points.

¹² Le phénomène de sensibilisation est une neuroadaptation qui entraîne une augmentation progressive de la réponse suite à une administration répétée de la drogue.

Deuxième partie : Hypothèse de l'hétérogénéité fonctionnelle du noyau accumbens

Présentation du NAc

L'importance du NAc dans les phénomènes de récompense et de locomotion induits par les différentes drogues d'abus, particulièrement les psychostimulants, a été soulignée dans le premier chapitre. Le NAc est une structure du cerveau qui est considérée comme étant une interface entre les structures limbiques et le système moteur (Mogenson et coll., 1988). Le NAc est divisé en deux sous-régions distinctes sur la base de critères morphologiques (Meredith et coll., 1992; Zahm, 1992), immunohistochimiques (Jogen-Rejo et coll., 1993; 1994), pharmacologiques (Deutch et coll., 1992) et électrophysiologiques (Pennartz et coll., 1992) ainsi que anatomiques (afférences et projections) (Zahm et Heimer, 1990; Heimer et coll., 1991; Berendse et coll., 1992; Brog et coll., 1993). La région dorsolatérale définie comme le cœur (core) est entourée par une région ventromédiane que l'on nomme écorce (shell). Le cœur est associé avec le système moteur extrapyramidal particulièrement à cause de ses connections avec le pallidum ventral dorsolatéral, le noyau subthalamique et la substance noire. L'écorce, quant à elle, est plutôt associée avec les fonctions limbiques grâce notamment à ces afférences vers l'hypothalamus latéral et l'amygdale étendue (extended amygdala).

Dissociation fonctionnelle du cœur et de l'écorce du noyau accumbens

Certaines études ont aussi amené l'hypothèse selon laquelle le cœur et l'écorce du NAc étaient fonctionnellement différents (Deutch et coll., 1993). L'effet renforçant des drogues d'abus est dû à la transmission dopaminergique dans

l'écorce, alors que leur effet psychomoteur se produit via la transmission dopaminergique à l'intérieur du cœur du NAc (Robledo et coll., 1993). Tout d'abord, il a été démontré, que l'injection systémique de psychostimulants (cocaïne, amphétamine), à des doses qui soutiennent l'auto-administration, augmente le niveau de DA extracellulaire préférentiellement dans l'écorce du NAc (Pontieri et coll., 1995). Dans le même ordre d'idées, l'administration intraveineuse de psychostimulant augmente plus le taux d'utilisation de glucose (activité métabolique) dans l'écorce que dans le cœur du NAc ((Pontieri et coll., 1994; Orzi et coll., 1996). L'élévation préférentielle du niveau de DA dans l'écorce du NAc a aussi été démontrée pour d'autres drogues d'abus ne faisant pas partie de la classe des psychostimulants tels que l'héroïne, la nicotine et le Δ^9 -THC (cannabis) (Pontieri et coll., 1996; Tanda et coll., 1997). Par ailleurs, les études d'auto-administration intracérébrale appuient fortement la proposition selon laquelle l'écorce du NAc serait le site d'action primaire de l'effet renforçant des psychostimulants. Ainsi l'amphétamine, la cocaïne, la nomifensine (bloqueur de la recapture de la DA) et le PCP sont auto-administrés chez l'animal dans l'écorce du NAc plutôt que dans le cœur (voir McBride et coll., 1999 pour une revue). De plus, il a été démontré que l'infusion d'agonistes dopaminergiques dans l'écorce du NAc est suffisante pour soutenir l'auto-administration alors qu'elle ne l'est pas dans le cœur (Ikemoto et coll., 1997).

Certaines études, au moyen de lésions spécifiques des sous-régions du NAc, soutiennent aussi l'implication de l'écorce dans l'action renforçante des drogues d'abus ainsi que l'implication du cœur du NAc dans l'effet stimulant de ces drogues sur la locomotion. Par exemple, Weiner et al. (1996) démontrèrent que

l'augmentation de l'activité locomotrice induite par l'administration d'amphétamine était observée seulement chez les rats dont l'écorce était lésée mais pas chez les rats dont le cœur du NAc était lésé. Une autre étude, menée par Boye et al. (2001), dans laquelle des lésions spécifiques du cœur ou de l'écorce du NAc étaient effectuées, montra que la locomotion spontanée ainsi que celle induite par l'amphétamine étaient largement soutenues par la relâche de DA dans le cœur plutôt que l'écorce du NAc. Les résultats de deux études récemment menées par Sellings et Clarke (2003; 2006) démontrent l'implication du cœur du NAc dans la locomotion induite par l'amphétamine ainsi que l'implication de l'écorce du NAc dans son effet renforçant tel qu'évalué dans le modèle de préférence spatiale conditionnée. Ces deux dernières études supportent donc l'hypothèse de la dissociation entre les comportements de renforcement et de locomotion et suggèrent que l'hétérogénéité fonctionnelle des sous-régions du NAc en serait, du moins en partie, responsable.

Implication des mGluRs 5 dans le noyau accumbens

Les études d'immunohistochimie et d'autoradiographie ont démontré que l'expression des mGluRs 5 est particulièrement élevée dans le NAc et qu'ils sont localisés, du moins en partie, sur des neurones de projection (Shigemoto et coll., 1993; Testa et coll., 1994). Les mGluRs 5 sont plus abondants dans les neurones striato-pallidaux, dont l'origine est principalement le cœur du NAc, que dans les neurones projetant au VTA dont l'origine est majoritairement l'écorce du NAc (Lu et coll., 1999). Les résultats présentés dans cet ouvrage supportent l'hypothèse selon laquelle les substrats neurobiologiques soutenant les effets locomoteur et renforçant des drogues d'abus diffèrent à certains niveaux. À la lumière de ces informations,

ces résultats suggèreraient donc que le glutamate, via son action sur les mGluRs 5 présent dans le cœur du NAc, jouerait un rôle dans l'expression de la locomotion spontanée ainsi que celle induite par l'amphétamine. Ils suggèrent aussi que les mGluRs 5 présents dans l'écorce du NAc n'influenceraient pas l'effet de récompense induit par la stimulation électrique de l'HL ou sa potentialisation par l'amphétamine.

Conclusion

À la lumière de tous les résultats obtenus, il est donc possible d'émettre les hypothèses suivantes : 1) les mGluRs 5 ne sont pas mis à contribution dans l'effet de récompense induit par la stimulation électrique de l'HL ni dans l'action potentialisatrice de l'amphétamine sur cet effet de récompense; 2) les mGluRs 5 sont impliqués dans l'expression de l'activité locomotrice spontanée ainsi que dans l'effet stimulant de l'amphétamine sur la locomotion. Ainsi, les résultats de cette étude viennent renforcer l'hypothèse selon laquelle les substrats neurobiologiques qui sous-tendent les différents effets comportementaux de l'amphétamine sont fonctionnellement hétérogènes et que les mGluRs 5 pourraient être suggérés comme un élément de cette hétérogénéité particulièrement au niveau de NAc. Cependant, il est clair que d'autres études restent à faire dans le but de soutenir cette hypothèse. Par exemple, l'injection intracérébrale de différents agonistes ou antagonistes des mGluRs (particulièrement des mGluRs 5) au niveau du NAc (spécifiquement dans le cœur ou l'écorce) seraient des avenues envisageables, tant dans le modèle d'ASI que dans le paradigme de locomotion. La caractérisation de la courbe doses-réponses dans le paradigme de locomotion devrait aussi être réalisée afin de permettre une

meilleure comparaison entre les résultats obtenus en locomotion avec ceux obtenus en ASI.

Ce projet de recherche a permis d'acquérir une meilleure compréhension du circuit neuronal sur lequel repose le phénomène du renforcement en plus d'une meilleure compréhension du mécanisme d'action des psychostimulants. Cette nouvelle connaissance permettra de mieux comprendre les bases neurologiques de certains troubles comportementaux comme la dépendance aux drogues et aidera le développement éventuel de traitement potentiel.

Sources documentaires

Abe,T, Sugihara,H, Nawa,H, Shigemoto,R, Mizuno,N, Nakanishi,S. Molecular characterization of a novel metabotropic glutamate receptor mGluR5 coupled to inositol phosphate/Ca²⁺ signal transduction. *J. Biol. Chem.* 1992;267: 13361-13368.

Adell,A, Artigas,F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004;28: 415-431.

Ahn,KC, Pazderka-Robinson,H, Clements,R, Ashcroft,R, Ali,T, Morse,C, Greenshaw,AJ. Differential effects of intra-midbrain raphe and systemic 8-OH-DPAT on VTA self-stimulation thresholds in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178: 381-388.

American Psychiatric Association. Mini DSM-IV. Critères diagnostiques. Washington DC, 1994

Amit,Z, Smith,BR. Remoxipride, a specific D2 dopamine antagonist: an examination of its self-administration liability and its effects on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992;41: 259-261.

Antonelli,T, Govoni,BM, Bianchi,C, Beani,L. Glutamate regulation of dopamine release in guinea pig striatal slices. *Neurochem. Int.* 1997;30: 203-209.

Aoki,T, Narita,M, Shibasaki,M, Suzuki,T. Metabotropic glutamate receptor 5 localized in the limbic forebrain is critical for the development of morphine-induced rewarding effect in mice. *Eur. J. Neurosci.* 2004;20: 1633-1638.

Attarian,S, Amalric,M. Microinfusion of the metabotropic glutamate receptor agonist 1S,3R-1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid into the nucleus accumbens induces dopamine-dependent locomotor activation in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 1997;9: 809-816.

Backstrom,P, Hyytia,P. Iontropic and Metabotropic Glutamate Receptor Antagonism Attenuates Cue-Induced Cocaine Seeking. *Neuropsychopharmacology* 2005.

- Baker,DA, Cornish,JL, Kalivas,PW. Glutamate and dopamine interactions in the motive circuit. In *Glutamate and Addiction*. Ed. Human Press Inc., New Jersey, 2003: 143-156.
- Bauco,P, Wang,Y, Wise,RA. Lack of sensitization or tolerance to the facilitating effect of ventral tegmental area morphine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res.* 1993;617: 303-308.
- Bauco,P, Rompre,PP. Effects of neurotensin receptor activation on brain stimulation reward in Fischer 344 and Lewis rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001;432: 57-61.
- Baxter,BL, Gluckman,MI, Stein,L, Scerni,RA. Self-injection of apomorphine in the rat: positive reinforcement by a dopamine receptor stimulant. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1974;2: 387-391.
- Berendse,HW, Groenewegen,HJ, Lohman,AH. Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J. Neurosci.* 1992;12: 2079-2103.
- Bergman,J, Kamien,JB, Spealman,RD. Antagonism of cocaine self-administration by selective dopamine D(1) and D(2) antagonists. *Behav. Pharmacol.* 1990;1: 355-363.
- Bespalov,AY, Dravolina,OA, Sukhanov,I, Zakharova,E, Blokhina,E, Zvartau,E, Danysz,W, van,HG, Markou,A. Metabotropic glutamate receptor (mGluR5) antagonist MPEP attenuated cue- and schedule-induced reinstatement of nicotine self-administration behavior in rats. *Neuropharmacology* 2005;49 Suppl 1: 167-178.
- Blaha,CD, Phillips,AG. Application of in vivo electrochemistry to the measurement of changes in dopamine release during intracranial self-stimulation. *J. Neurosci. Methods* 1990;34: 125-133.
- Blander,A, Wise,RA. Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris. *Brain Res.* 1989;483: 12-16.

Bossert, JM, Franklin, KB. Reinforcing versus anticonvulsant drugs: effects on intracranial self-stimulation rate-frequency M50 indices. *Behav. Brain Res.* 2003;144: 243-247.

Bouyer, JJ, Park, DH, Joh, TH, Pickel, VM. Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res.* 1984;302: 267-275.

Boye, SM, Rompre, PP. Behavioral evidence of depolarization block of dopamine neurons after chronic treatment with haloperidol and clozapine. *J. Neurosci.* 2000;20: 1229-1239.

Boye, SM, Grant, RJ, Clarke, PB. Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats. *Neuropharmacology* 2001;40: 792-805.

Bozarth, MA, Wise, RA. Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. *Life Sci.* 1981;28: 551-555.

Britton, DR, Curzon, P, Mackenzie, RG, Keabian, JW, Williams, JE, Kerkman, D. Evidence for involvement of both D1 and D2 receptors in maintaining cocaine self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991;39: 911-915.

Brodkin, ES, Kosten, TA, Haile, CN, Heninger, GR, Carlezon, WA, Jr., Jatlow, P, Remmers, EF, Wilder, RL, Nestler, EJ. Dark Agouti and Fischer 344 rats: differential behavioral responses to morphine and biochemical differences in the ventral tegmental area. *Neuroscience* 1999;88: 1307-1315.

Brog, JS, Salyapongse, A, Deutch, AY, Zahm, DS. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J. Comp Neurol.* 1993;338: 255-278.

Burns, LH, Everitt, BJ, Kelley, AE, Robbins, TW. Glutamate-dopamine interactions in the ventral striatum: role in locomotor activity and responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115: 516-528.

Cain,SW, Ko,CH, Chalmers,JA, Ralph,MR. Time of day modulation of conditioned place preference in rats depends on the strain of rat used. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2004;81: 217-220.

Caine,SB, Koob,GF. Effects of dopamine D-1 and D-2 antagonists on cocaine self-administration under different schedules of reinforcement in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;270: 209-218.

Calabresi,P, Pisani,A, Centonze,D, Bernardi,G. Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamine and glutamate in the striatum. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997;21: 519-523.

Campbell,A, Villavicencio,AT, Yeghiayan,SK, Balikian,R, Baldessarini,RJ. Mapping of locomotor behavioral arousal induced by microinjections of dopamine within nucleus accumbens septi of rat forebrain. *Brain Res.* 1997;771: 55-62.

Campbell,KA, Milgram,NW, Christoff,JK. Plasticity in the reinforcing consequences of hippocampal stimulation. *Brain Res.* 1978;159: 458-462.

Carboni,E, Imperato,A, Perezani,L, Di,CG. Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience* 1989;28: 653-661.

Carlezon,WA, Jr., Devine,DP, Wise,RA. Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122: 194-197.

Carr,GD, White,NM. Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sci.* 1983;33: 2551-2557.

Carter,DA, Phillips,AG. Intracranial self-stimulation at sites in the dorsal medulla oblongata. *Brain Res.* 1975;94: 155-160.

Chen,J, Nakamura,M, Kawamura,T, Takahashi,T, Nakahara,D. Roles of pedunclopontine tegmental cholinergic receptors in brain stimulation reward in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184: 514-522.

- Chevrette,J, Stellar,JR, Hesse,GW, Markou,A. Both the shell of the nucleus accumbens and the central nucleus of the amygdala support amphetamine self-administration in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002;71: 501-507.
- Chiamulera,C, Epping-Jordan,MP, Zocchi,A, Marcon,C, Cottiny,C, Tacconi,S, Corsi,M, Orzi,F, Conquet,F. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat. Neurosci.* 2001;4: 873-874.
- Christie,MJ, Summers,RJ, Stephenson,JA, Cook,CJ, Beart,PM. Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: a retrograde transport study utilizing D[3H]aspartate and [3H]GABA. *Neuroscience* 1987;22: 425-439.
- Clark,AS, Lindenfeld,RC, Gibbons,CH. Anabolic-androgenic steroids and brain reward. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996;53: 741-745.
- Clarke,PB, Jakubovic,A, Fibiger,HC. Anatomical analysis of the involvement of mesolimbocortical dopamine in the locomotor stimulant actions of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96: 511-520.
- Clavier,RM, Gerfen,CR. Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat. *Brain Res. Bull.* 1982;8: 353-358.
- Clow,DW, Jhamandas,K. Characterization of L-glutamate action on the release of endogenous dopamine from the rat caudate-putamen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989;248: 722-728.
- Colle,LM, Wise,RA. Opposite effects of unilateral forebrain ablations on ipsilateral and contralateral hypothalamic self-stimulation. *Brain Res.* 1987;407: 285-293.
- Colle,LM, Wise,RA. Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Res.* 1988;459: 361-368.
- Collins,RJ, Weeks,JR, Cooper,MM, Good,PI, Russell,RR. Prediction of abuse liability of drugs using IV self-administration by rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;82: 6-13.

Conn,PJ, Pin,JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997;37: 205-237.

Corbett,D, Wise,RA. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study. *Brain Res.* 1979;177: 423-436.

Corbett,D, Wise,RA. Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study. *Brain Res.* 1980;185: 1-15.

Crawley,JN. Attenuation of dark-induced hyperlocomotion by a cholecystokinin antagonist in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 1988;473: 398-400.

David,HN, Abraini,JH. Blockade of the locomotor stimulant effects of amphetamine by group I, group II, and group III metabotropic glutamate receptor ligands in the rat nucleus accumbens: possible interactions with dopamine receptors. *Neuropharmacology* 2003;44: 717-727.

Davis,WM, Smith,SG. Effect of haloperidol on (+)-amphetamine self-administration. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975;27: 540-542.

de Witt H, Wise,RA. Blockade of cocaine reinforcement in rats with the dopamine receptor blocker pimozide, but not with the noradrenergic blockers phentolamine or phenoxybenzamine. *Can. J. Psychol.* 1977;31: 195-203.

Deutch,AY, Cameron,DS. Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 1992;46: 49-56.

Deutch,AY, Bourdelais,AJ, Zahm,DS. The nucleus accumbens core and shell: accumbal compartments and their functional attributes. In *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. CRC Press, 1993: 45-88.

Di Chiara G, Imperato,A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1988;85: 5274-5278.

Durivage,A, Miliareisis,E. Anatomical dissociation of the substrates of medial forebrain bundle self-stimulation and exploration. *Behav. Neurosci.* 1987;101: 57-61.

Dworkin,SI, Goeders,NE, Smith,JE. The reinforcing and rate effects of intracranial dopamine administration. *NIDA Res. Monogr* 1986;67: 242-248.

Edmonds,DE, Gallistel,CR. Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function. *J. Comp Physiol Psychol.* 1974;87: 876-883.

Edmonds,DE, Gallistel,CR. Reward versus performance in self-stimulation: electrode-specific effects of alpha-methyl-p-tyrosine on reward in the rat. *J. Comp Physiol Psychol.* 1977;91: 962-974.

Epping-Jordan,MP. The role of mGluR5 in the effects of cocaine implications for medication development. In *Glutamate and Addiction*. Ed. Human Press Inc., New Jersey, 2003:271-277.

Fibiger,HC, Phillips,AG, Brown,EE. The neurobiology of cocaine-induced reinforcement. *Ciba Found. Symp.* 1992;166: 96-111.

Fiorino,DF, Coury,A, Fibiger,HC, Phillips,AG. Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behav. Brain Res.* 1993;55: 131-141.

Fletcher,PJ, Tampakeras,M, Yeomans,JS. Median raphe injections of 8-OH-DPAT lower frequency thresholds for lateral hypothalamic self-stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1995;52: 65-71.

Fletcher,PJ. A comparison of the effects of risperidone, raclopride, and ritanserin on intravenous self-administration of d-amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998;60: 55-60.

Forgie,ML, Shizgal,P. Mapping the substrate for brain stimulation reward by means of current-number trade-off functions. *Behav. Neurosci.* 1993;107: 506-524.

Fouriezos,G, Wise,RA. Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Res.* 1976;103: 377-380.

Fouriezos,G, Hansson,P, Wise,RA. Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *J. Comp Physiol Psychol.* 1978;92: 661-671.

Fouriezos,G, Bielajew,C, Pagotto,W. Task difficulty increases thresholds of rewarding brain stimulation. *Behav. Brain Res.* 1990;37: 1-7.

Fulton,S, Woodside,B, Shizgal,P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science* 2000;287: 125-128.

Gallistel,CR, Shizgal,P, Yeomans,JS. A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychol. Rev.* 1981;88: 228-273.

Gallistel,CR, Karras,D. Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1984;20: 73-77.

Gallistel,CR. The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behav. Brain Res.* 1986;20: 313-321.

Gallistel,CR, Freyd,G. Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1987;26: 731-741.

Gasparini,F, Lingenhohl,K, Stoehr,N, Flor,PJ, Heinrich,M, Vranesic,I, Biollaz,M, Allgeier,H, Heckendorn,R, Urwyler,S, Varney,MA, Johnson,EC, Hess,SD, Rao,SP, Saccaan,AI, Santori,EM, Velicelebi,G, Kuhn,R. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999;38: 1493-1503.

Gauvin,DV, Moore,KR, Holloway,FA. Do rat strain differences in ethanol consumption reflect differences in ethanol sensitivity or the preparedness to learn? *Alcohol* 1993;10: 37-43.

Ghasemzadeh,MB, Nelson,LC, Lu,XY, Kalivas,PW. Neuroadaptations in ionotropic and metabotropic glutamate receptor mRNA produced by cocaine treatment. *J. Neurochem.* 1999;72: 157-165.

Glickman,SE, Schiff,BB. A biological theory of reinforcement. *Psychol. Rev.* 1967;74: 81-109.

Goeders,NE, Smith,JE. Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science* 1983;221: 773-775.

Goeders,NE, Smith,JE. Intracranial cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex increases dopamine turnover in the nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993;265: 592-600.

Grace,AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991;41: 1-24.

Gratton,A, Wise,RA. Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity. *Brain Res.* 1983;274: 25-30.

Gratton,A, Hoffer,BJ, Gerhardt,GA. Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: an in vivo electrochemical study. *Brain Res. Bull.* 1988;21: 319-324.

Greenshaw,AJ. Differential effects of ondansetron, haloperidol and clozapine on electrical self-stimulation of the ventral tegmental area. *Behav. Pharmacol.* 1993;4: 479-485.

Harrison,AA, Markou,A. Serotonergic manipulations both potentiate and reduce brain stimulation reward in rats: involvement of serotonin-1A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;297: 316-325.

Harrison,AA, Gasparini,F, Markou,A. Nicotine potentiation of brain stimulation reward reversed by DH beta E and SCH 23390, but not by eticlopride, LY 314582 or MPEP in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;160: 56-66.

Harsing,LG, Jr., Vizi,ES. Alpha 2-adrenoceptors are not involved in the regulation of striatal glutamate release: comparison to dopaminergic inhibition. *J. Neurosci. Res.* 1991;28: 376-381.

Heikkila,RE, Orlansky,H, Mytilineou,C, Cohen,G. Amphetamine: evaluation of d- and l-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norepinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975;194: 47-56.

Heimer,L, Zahm,DS, Churchill,L, Kalivas,PW, Wohltmann,C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 1991;41: 89-125.

Henry,SA, Lehmann-Masten,V, Gasparini,F, Geyer,MA, Markou,A. The mGluR5 antagonist MPEP, but not the mGluR2/3 agonist LY314582, augments PCP effects on prepulse inhibition and locomotor activity. *Neuropharmacology* 2002;43: 1199-1209.

Herberg,LJ, Rose,IC. Excitatory amino acid pathways in brain-stimulation reward. *Behav. Brain Res.* 1990;39: 230-239.

Hernandez,L, Hoebel,BG. Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens. *Physiol Behav.* 1988a;44: 599-606.

Hernandez,L, Hoebel,BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci.* 1988b;42: 1705-1712.

Herzig,V, Schmidt,WJ. Effects of MPEP on locomotion, sensitization and conditioned reward induced by cocaine or morphine. *Neuropharmacology* 2004;47: 973-984.

Herzig,V, Capuani,EM, Kovar,KA, Schmidt,WJ. Effects of MPEP on expression of food-,MDMA- or amphetamine-conditioned place preference in rats. *Addict. Biol.* 2005;10: 243-249.

Hoebel,BG, Monaco,AP, Hernandez,L, Aulisi,EF, Stanley,BG, Lenard,L. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81: 158-163.

Homayoun,H, Stefani,MR, Adams,BW, Tamagan,GD, Moghaddam,B. Functional Interaction Between NMDA and mGlu5 Receptors: Effects on Working Memory, Instrumental Learning, Motor Behaviors, and Dopamine Release. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 1259-1269.

Houamed,KM, Kuijper,JL, Gilbert,TL, Haldeman,BA, O'Hara,PJ, Mulvihill,ER, Almers,W, Hagen,FS. Cloning, expression, and gene structure of a G protein-coupled glutamate receptor from rat brain. *Science* 1991;252: 1318-1321.

Huang,YH, Routtenberg,A. Lateral hypothalamic self-stimulation pathways in *Rattus norvegicus*. *Physiol Behav.* 1971;7: 419-432.

Hubner,CB, Moreton,JE. Effects of selective D1 and D2 dopamine antagonists on cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105: 151-156.

Ikegami,A, Duvauchelle,CL. Nucleus accumbens and medial prefrontal cortex dopaminergic response to self-administered cocaine in naive rats. *Neurosci. Lett.* 2004;354: 205-208.

Ikemoto,S, Glazier,BS, Murphy,JM, McBride,WJ. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J. Neurosci.* 1997;17: 8580-8587.

- Ikemoto,S, Wise,RA. Mapping of chemical trigger zones for reward. *Neuropharmacology* 2004;47 Suppl 1: 190-201.
- Imperato,A, Honore,T, Jensen,LH. Dopamine release in the nucleus caudatus and in the nucleus accumbens is under glutamatergic control through non-NMDA receptors: a study in freely-moving rats. *Brain Res.* 1990;530: 223-228.
- Ivanova,S, Greenshaw,AJ. Nicotine-induced decreases in VTA electrical self-stimulation thresholds: blockade by haloperidol and mecamylamine but not scopolamine or ondansetron. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134: 187-192.
- Izzo,E, Orsini,C, Koob,GF, Pulvirenti,L. A dopamine partial agonist and antagonist block amphetamine self-administration in a progressive ratio schedule. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001;68: 701-708.
- Janas,JD, Stellar,JR. Effects of knife-cut lesions of the medial forebrain bundle in self-stimulating rats. *Behav. Neurosci.* 1987;101: 832-845.
- Jin,S, Fredholm,BB. Role of NMDA, AMPA and kainate receptors in mediating glutamate- and 4-AP-induced dopamine and acetylcholine release from rat striatal slices. *Neuropharmacology* 1994;33: 1039-1048.
- Johnson,PI, Stellar,JR. N-methyl-D-aspartic acid-induced lesions of the nucleus accumbens and/or ventral pallidum fail to attenuate lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Res.* 1994;646: 73-84.
- Jones,SM, Snell,LD, Johnson,KM. Inhibition by phencyclidine of excitatory amino acid-stimulated release of neurotransmitter in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 1987;26: 173-179.
- Jongen-Relo,AL, Groenewegen,HJ, Voorn,P. Evidence for a multi-compartmental histochemical organization of the nucleus accumbens in the rat. *J. Comp Neurol.* 1993;337: 267-276.

Jongen-Relo,AL, Voorn,P, Groenewegen,HJ. Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 1994;6: 1255-1264.

Joyce,EM, Stinus,L, Iversen,SD. Effect of injections of 6-OHDA into either nucleus accumbens septi or frontal cortex on spontaneous and drug-induced activity. *Neuropharmacology* 1983;22: 1141-1145.

Kalivas,PW, Stewart,J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1991;16: 223-244.

Kelly,PH, Seviour,PW, Iversen,SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* 1975;94: 507-522.

Kelly,PH, Iversen,SD. Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1976;40: 45-56.

Kenny,PJ, Paterson,NE, Boutrel,B, Semenova,S, Harrison,AA, Gasparini,F, Koob,GF, Skoubis,PD, Markou,A. Metabotropic glutamate 5 receptor antagonist MPEP decreased nicotine and cocaine self-administration but not nicotine and cocaine-induced facilitation of brain reward function in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003a;1003: 415-418.

Kenny,PJ, Gasparini,F, Markou,A. Group II metabotropic and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/kainate glutamate receptors regulate the deficit in brain reward function associated with nicotine withdrawal in rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2003b;306: 1068-1076

Kenny,PJ, Boutrel,B, Gasparini,F, Koob,GF, Markou,A. Metabotropic glutamate 5 receptor blockade may attenuate cocaine self-administration by decreasing brain reward function in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179: 247-254.

- Kew,JN, Kemp,JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179: 4-29.
- Kim,JH, Vezina,P. Activation of metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens increases locomotor activity in a dopamine-dependent manner. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;283: 962-968.
- Kim,JH, Vezina,P. Metabotropic glutamate receptors in the rat nucleus accumbens contribute to amphetamine-induced locomotion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998;284: 317-322.
- Kinney,GG, Burno,M, Campbell,UC, Hernandez,LM, Rodriguez,D, Bristow,LJ, Conn,PJ. Metabotropic glutamate subtype 5 receptors modulate locomotor activity and sensorimotor gating in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003;306: 116-123.
- Krebs,MO, Kemel,ML, Gauchy,C, Desban,M, Glowinski,J. Glycine potentiates the NMDA-induced release of dopamine through a strychnine-insensitive site in the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.* 1989;166: 567-570.
- Labarca,R, Gajardo,MI, Seguel,M, Silva,H, Jerez,S, Ruiz,A, Bustos,G. Effects of D-amphetamine administration on the release of endogenous excitatory amino acids in the rat nucleus accumbens. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1995;19: 467-473.
- Lee,B, Platt,DM, Rowlett,JK, Adewale,AS, Spealman,RD. Attenuation of behavioral effects of cocaine by the Metabotropic Glutamate Receptor 5 Antagonist 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine in squirrel monkeys: comparison with dizocilpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;312: 1232-1240.
- Liebman,JM, Mayer,DJ, Liebeskind,JC. Self-stimulation loci in the midbrain central gray matter of the rat. *Behav. Biol.* 1973;9: 299-306.
- Liebman, JM. Anxiety, anxiolytics and brain stimulation reinforcement. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1985;9: 75-86

Lu,XY, Ghasemzadeh,MB, Kalivas,PW. Expression of glutamate receptor subunit/subtype messenger RNAs for NMDAR1, GLuR1, GLuR2 and mGLuR5 by accumbal projection neurons. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999;63: 287-296.

Lyness,WH, Friedle,NM, Moore,KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1979;11: 553-556.

Macey,DJ, Froestl,W, Koob,GF, Markou,A. Both GABA(B) receptor agonist and antagonists decreased brain stimulation reward in the rat. *Neuropharmacology* 2001;40: 676-685.

Mao,L, Wang,JQ. Differentially altered mGluR1 and mGluR5 mRNA expression in rat caudate nucleus and nucleus accumbens in the development and expression of behavioral sensitization to repeated amphetamine administration. *Synapse* 2001;41: 230-240.

Markou,A, Paterson,NE, Semenova,S. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) and metabotropic glutamate receptors in nicotine reinforcement: potential pharmacotherapies for smoking cessation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004;1025: 491-503.

Masu,M, Tanabe,Y, Tsuchida,K, Shigemoto,R, Nakanishi,S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature* 1991;349: 760-765.

Maura,G, Giardi,A, Raiteri,M. Release-regulating D-2 dopamine receptors are located on striatal glutamatergic nerve terminals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988;247: 680-684.

McBride,WJ, Murphy,JM, Ikemoto,S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav. Brain Res.* 1999;101: 129-152.

McGeehan,AJ, Olive,MF. The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs of abuse. *Synapse* 2003;47: 240-242.

McGeehan,AJ, Janak,PH, Olive,MF. Effect of the mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine (MPEP) on the acute locomotor stimulant properties of cocaine, D-amphetamine, and the dopamine reuptake inhibitor GBR12909 in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174: 266-273.

McGeorge,AJ, Faull,RL. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 1989;29: 503-537.

Meeker,D, Kim,JH, Vezina,P. Depletion of dopamine in the nucleus accumbens prevents the generation of locomotion by metabotropic glutamate receptor activation. *Brain Res.* 1998;812: 260-264.

Mercuri,N, Bernardi,G, Calabresi,P, Cotugno,A, Levi,G, Stanzione,P. Dopamine decreases cell excitability in rat striatal neurons by pre- and postsynaptic mechanisms. *Brain Res.* 1985;358: 110-121.

Meredith,GE, Agolia,R, Arts,MP, Groenewegen,HJ, Zahm,DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1992;50: 149-162.

Miliaressis,E. Serotonergic basis of reward in median raphe of the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1977;7: 177-180.

Miliaressis,E, LeMoal,M. Stimulation of the medial forebrain bundle: behavioural dissociation of its rewarding and activating effects. *Neurosci. Lett.* 1976: 2: 295-300.

Miliaressis,E, Rompre,PP, Laviolette,P, Philippe,L, Coulombe,D. The curve-shift paradigm in self-stimulation. *Physiol Behav.* 1986;37: 85-91.

Miliaressis,E, Malette,J, Coulombe,D. The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat. *Behav. Brain Res.* 1986;21: 95-100.

Miliaressis,E, Rompre,PP. Effects of concomitant motor reactions on the measurement of rewarding efficacy of brain stimulation. *Behav. Neurosci.* 1987;101: 827-831.

- Miliaressis,E, Rompre,PP. Effects of concomitant motor reactions on the measurement of rewarding efficacy of brain stimulation. *Behav. Neurosci.* 1987;101: 827-831.
- Miliaressis,E, Emond,C, Merali,Z. Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis. *Behav. Brain Res.* 1991;46: 43-48.
- Mitchell,PR, Doggett,NS. Modulation of striatal [3H]-glutamic acid release by dopaminergic drugs. *Life Sci.* 1980;26: 2073-2081.
- Mogenson,GJ, Yang,CR, Yim,CY. Influence of dopamine on limbic inputs to the nucleus accumbens. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988;537: 86-100.
- Morari,M, Marti,M, Sbrenna,S, Fuxe,K, Bianchi,C, Beani,L. Reciprocal dopamine-glutamate modulation of release in the basal ganglia. *Neurochem. Int.* 1998;33: 383-397.
- Nakahara,D, Ozaki,N, Kapoor,V, Nagatsu,T. The effect of uptake inhibition on dopamine release from the nucleus accumbens of rats during self- or forced stimulation of the medial forebrain bundle: a microdialysis study. *Neurosci. Lett.* 1989a;104: 136-140.
- Nakahara,D, Ozaki,N, Miura,Y, Miura,H, Nagatsu,T. Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res.* 1989b;495: 178-181.
- Nakahara,D, Fuchikami,K, Ozaki,N, Iwasaki,T, Nagatsu,T. Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis. *Brain Res.* 1992;574: 164-170.
- Nakajima,S, O'Regan,NB. The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991;39: 465-468.

Olds,J, Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp Physiol Psychol.* 1954;47: 419-427.

Olds,J, Killam, KF, Bach-y-Rita. Self-stimulation of the brain used as a screening method for tranquilizing drugs. *Science* 1956;124: 265-266.

Olds,J, Travis,RP, Schwing,RC. Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions. *J. Comp Physiol Psychol.* 1960;53: 23-32.

Olds,J. The central nervous system and the reinforcement of behavior. *Am. Psychol.* 1969;24: 114-132.

Olds,ME, Olds,J. Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. *J. Comp Neurol.* 1963;120: 259-295.

Olive,MF, McGeehan,AJ, Kinder,JR, McMahon,T, Hodge,CW, Janak,PH, Messing,RO. The mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine decreases ethanol consumption via a protein kinase C epsilon-dependent mechanism. *Mol. Pharmacol.* 2005;67: 349-355.

Orzi,F, Passarelli,F, La,RM, Di,GR, Pontieri,FE. Intravenous morphine increases glucose utilization in the shell of the rat nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 1996;302: 49-51.

Parent,A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990;13: 254-258.

Paterson,NE, Semenova,S, Gasparini,F, Markou,A. The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;167: 257-264.

Paterson,NE, Markou,A. The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP decreased break points for nicotine, cocaine and food in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179: 255-261.

Pennartz,CM, Dolleman-Van der Weel MJ, Lopes da Silva,FH. Differential membrane properties and dopamine effects in the shell and core of the rat nucleus accumbens studied in vitro. *Neurosci. Lett.* 1992;136: 109-112.

Phillips,AG, Fibiger,HC. Dopaminergic and noradrenergic substrates of positive reinforcement: differential effects of d- and l-amphetamine. *Science* 1973;179: 575-577.

Phillips,AG, Lepiane,FG. Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980;12: 965-968.

Phillips,AG, Blaha,CD, Fibiger,HC. Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1989;13: 99-104.

Phillips,GD, Robbins,TW, Everitt,BJ. Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114: 477-485.

Pickens,R, Harris,WC. Self-administration of d-amphetamine by rats. *Psychopharmacologia.* 1968;12: 158-163.

Pietraszek,M, Rogoz,Z, Wolfarth,S, Ossowska,K. Opposite influence of MPEP, an mGluR5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *J. Physiol Pharmacol.* 2004;55: 587-593.

Pijnenburg,AJ, Honig,WM, van Rossum,JM. Inhibition of d-amphetamine-induced locomotor activity by injection of haloperidol into the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacologia.* 1975;41: 87-95.

Pijnenburg,AJ, Honig,WM, Van der Heyden,JA, van Rossum,JM. Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1976;35: 45-58.

Pontieri,FE, Colangelo,V, La,RM, Pozzilli,C, Passarelli,F, Orzi,F. Psychostimulant drugs increase glucose utilization in the shell of the rat nucleus accumbens.

Neuroreport 1994;5: 2561-2564.

Pontieri,FE, Tanda,G, Di,CG. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 1995;92: 12304-12308.

Pontieri,FE, Tanda,G, Orzi,F, Di,CG. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. Nature 1996;382: 255-257.

Popik,P, Wrobel,M. Morphine conditioned reward is inhibited by MPEP, the mGluR5 antagonist. Neuropharmacology 2002;43: 1210-1217.

Prado-Alcala,RA, Kent,EW, Reid,LD. Intracranial self-stimulation effects along the route of the nigro-striatal bundle. Brain Res. 1975;84: 531-540.

Prado-Alcala,RA, Wise,RA. Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdala. Brain Res. 1984;297: 265-273.

Rada,PV, Mark,GP, Yeomans,JJ, Hoebel,BG. Acetylcholine release in ventral tegmental area by hypothalamic self-stimulation, eating, and drinking. Pharmacol. Biochem. Behav. 2000;65: 375-379.

Ranaldi,R, Beninger,RJ. Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. Brain Res. 1994;642: 251-258.

Ranaldi,R, Pocock,D, Zereik,R, Wise,RA. Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration. J. Neurosci. 1999;19: 4102-4109.

Ranck,JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. Brain Res. 1975;98: 417-440.

Ransom,RW, Deschenes,NL. Glycine modulation of NMDA-evoked release of [3H]acetylcholine and [3H]dopamine from rat striatal slices. *Neurosci. Lett.* 1989;96: 323-328.

Reid,MS, Hsu,K, Jr., Berger,SP. Cocaine and amphetamine preferentially stimulate glutamate release in the limbic system: studies on the involvement of dopamine. *Synapse* 1997;27: 95-105.

Richardson,NR, Smith,AM, Roberts,DC. A single injection of either flupenthixol decanoate or haloperidol decanoate produces long-term changes in cocaine self-administration in rats. *Drug Alcohol Depend.* 1994;36: 23-25.

Risner,M, Jones,BE. Role of noradrenergic and dopaminergic processes in amphetamine self-administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1976;5: 477-482.

Roberts,DC, Zis,AP, Fibiger,HC. Ascending catecholamine pathways and amphetamine-induced locomotor activity: importance of dopamine and apparent non-involvement of norepinephrine. *Brain Res.* 1975;93: 441-454.

Roberts,DC, Corcoran,ME, Fibiger,HC. On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1977;6: 615-620.

Roberts,DC, Koob,GF, Klonoff,P, Fibiger,HC. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980;12: 781-787.

Roberts,DC, Vickers,G. Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: an evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)* 1984;82: 135-139.

Roberts,DC, Vickers,G. The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93: 526-528.

- Roberts,PJ, Sharif,NA. Effects of l-glutamate and related amino acids upon the release of [3H]dopamine from rat striatal slices. *Brain Res.* 1978;157: 391-395.
- Roberts,PJ, Anderson,SD. Stimulatory effect of L-glutamate and related amino acids on [3H]dopamine release from rat striatum: an in vitro model for glutamate actions. *J. Neurochem.* 1979;32: 1539-1545.
- Robinson,TE, Becker,JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 1986;396: 157-198.
- Robinson,TE, Berridge,KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1993;18: 247-291.
- Robinson,TG, Beart,PM. Excitant amino acid projections from rat amygdala and thalamus to nucleus accumbens. *Brain Res. Bull.* 1988;20: 467-471.
- Robledo,P, Maldonado,R, Koob,GF. Neurotensin injected into the nucleus accumbens blocks the psychostimulant effects of cocaine but does not attenuate cocaine self-administration in the rat. *Brain Res.* 1993;622: 105-112.
- Romppe,PP, Miliareisis,E. Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation. *Brain Res.* 1985;359: 246-259.
- Romppe,PP, Boye,S. Localization of reward-relevant neurons in the pontine tegmentum: a moveable electrode mapping study. *Brain Res.* 1989;496: 295-302.
- Romppe,PP, Wise,RA. Opioid-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Res.* 1989;477: 144-151.
- Romppe,PP, Bauco,P. GBR 12909 reverses the SCH 23390 inhibition of rewarding effects of brain stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 1990;182: 181-184.
- Romppe,PP. Psychostimulant-like effect of central microinjection of neurotensin on brain stimulation reward. *Peptides* 1995;16: 1417-1420.

- Routtenberg,A, Lindy,J. Effects of the availability of rewarding septal and hypothalamic stimulation on bar pressing for food under conditions of deprivation. *J. Comp Physiol Psychol.* 1965;60: 158-161.
- Routtenberg,A, Malsbury,C. Brainstem pathways of reward. *J. Comp Physiol Psychol.* 1969;68: 22-30.
- Sandner,G, Bielajew,C, Fouriezos,G. Bicuculline microinjections into the ventral tegmental area of the rat: alteration of self-stimulation thresholds and of cytochrome oxidase activity in the brain. *Behav. Brain Res.* 1996;79: 145-151.
- Sellings,LH, Clarke,PB. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J. Neurosci.* 2003;23: 6295-6303.
- Sellings,LH, Clarke,PB. 6-Hydroxydopamine lesions of nucleus accumbens core abolish amphetamine-induced conditioned activity. *Synapse* 2006;59: 374-377.
- Sesack,SR, Pickel,VM. In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res.* 1990;527: 266-279.
- Shigemoto,R, Nomura,S, Ohishi,H, Sugihara,H, Nakanishi,S, Mizuno,N. Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 1993;163: 53-57.
- Shinonaga,Y, Takada,M, Mizuno,N. Topographic organization of collateral projections from the basolateral amygdaloid nucleus to both the prefrontal cortex and nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* 1994;58: 389-397.
- Shizgal,P. Toward a cellular analysis of intracranial self-stimulation: contributions of collision studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1989;13: 81-90.
- Shoaib,M, Spanagel,R, Stohr,T, Shippenberg,TS. Strain differences in the rewarding and dopamine-releasing effects of morphine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117: 240-247.

Singh,J, Desiraju,T, Raju,TR. Cholinergic and GABAergic modulation of self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum: effects of carbachol, atropine, bicuculline, and picrotoxin. *Physiol Behav.* 1997;61: 411-418.

Slattery,DA, Markou,A, Froestl,W, Cryan,JF. The GABAB receptor-positive modulator GS39783 and the GABAB receptor agonist baclofen attenuate the reward-facilitating effects of cocaine: intracranial self-stimulation studies in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2005;30: 2065-2072.

Spooren,WP, Vassout,A, Neijt,HC, Kuhn,R, Gasparini,F, Roux,S, Porsolt,RD, Gentsch,C. Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000a;295: 1267-1275.

Spooren,WP, Gasparini,F, Bergmann,R, Kuhn,R. Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000b;406: 403-410.

Spooren,WP, Ballard,T, Gasparini,F, Amalric,M, Mutel,V, Schreiber,R. Insight into the function of Group I and Group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors: behavioural characterization and implications for the treatment of CNS disorders. *Behav. Pharmacol.* 2003;14: 257-277.

Spyraki,C, Fibiger,HC, Phillips,AG. Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Res.* 1982;253: 185-193.

Stellar,JR, Illes,J, Mills,LE. Role of ipsilateral forebrain in lateral hypothalamic stimulation reward in rats. *Physiol Behav.* 1982;29: 1089-1097.

Stellar,JR, Kelley,AE, Corbett,D. Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1983;18: 433-442.

Stellar,JR, Hall,FS, Waraczynski,M. The effects of excitotoxin lesions of the lateral hypothalamus on self-stimulation reward. *Brain Res.* 1991;541: 29-40.

- Stricker,E, Zigmond,MJ, Recovery of function after damage to central catecholaminergic-containing neurons: a neurochemical model for lateral hypothalamic syndrome. In *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. Ed. JM Sprague, New York, 1976: 121-188
- Swanson,CJ, Kalivas,PW. Regulation of locomotor activity by metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens and ventral tegmental area. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000;292: 406-414.
- Swerdlow,NR, Vaccarino,FJ, Amalric,M, Koob,GF. The neural substrates for the motor-activating properties of psychostimulants: a review of recent findings. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986;25: 233-248.
- Sziraki,I, Sershen,H, Benuck,M, Lipovac,M, Hashim,A, Cooper,TB, Allen,D, Lajtha,A. The effect of cotinine on nicotine- and cocaine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neurochem. Res.* 1999;24: 1471-1478.
- Tallaksen-Greene,SJ, Kaatz,KW, Romano,C, Albin,RL. Localization of mGluR1a-like immunoreactivity and mGluR5-like immunoreactivity in identified populations of striatal neurons. *Brain Res.* 1998;780: 210-217.
- Tanda,G, Pontieri,FE, Di,CG. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997;276: 2048-2050.
- Tessari,M, Pilla,M, Andreoli,M, Hutcheson,DM, Heidbreder,CA. Antagonism at metabotropic glutamate 5 receptors inhibits nicotine- and cocaine-taking behaviours and prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking. *Eur. J. Pharmacol.* 2004;499: 121-133.
- Testa,CM, Standaert,DG, Young,AB, Penney,JB, Jr. Metabotropic glutamate receptor mRNA expression in the basal ganglia of the rat. *J. Neurosci.* 1994;14: 3005-3018.

- Totterdell,S, Smith,AD. Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *J. Chem. Neuroanat.* 1989;2: 285-298.
- Van der Kooy, D, Fibiger,HC, Phillips,AG. An analysis of dorsal and median raphe self-stimulation: effects of parachlorophenylalanine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1978;8: 441-445.
- Ventura,R, Cabib,S, Alcaro,A, Orsini,C, Puglisi-Allegra,S. Norepinephrine in the prefrontal cortex is critical for amphetamine-induced reward and mesoaccumbens dopamine release. *J. Neurosci.* 2003;23: 1879-1885.
- Vezina,P, Kim,JH. Metabotropic glutamate receptors and the generation of locomotor activity: interactions with midbrain dopamine. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999;23: 577-589.
- Walker,K, Bowes,M, Panesar,M, Davis,A, Gentry,C, Kesingland,A, Gasparini,F, Spooren,W, Stoehr,N, Pagano,A, Flor,PJ, Vranesic,I, Lingenhoehl,K, Johnson,EC, Varney,M, Urban,L, Kuhn,R. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGlu5) and nociceptive function. I. Selective blockade of mGlu5 receptors in models of acute, persistent and chronic pain. *Neuropharmacology* 2001;40: 1-9.
- Waraczynski,MA. Basal forebrain knife cuts and medial forebrain bundle self-stimulation. *Brain Res.* 1988;438: 8-22.
- Wee,S, Wang,Z, He,R, Zhou,J, Kozikowski,AP, Woolverton,WL. Role of the increased noradrenergic neurotransmission in drug self-administration. *Drug Alcohol Depend.* 2006;82: 151-157.
- Weiner,I, Gal,G, Rawlins,JN, Feldon,J. Differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens in latent inhibition and amphetamine-induced activity. *Behav. Brain Res.* 1996;81: 123-133.
- West,AR, Floresco,SB, Charara,A, Rosenkranz,JA, Grace,AA. Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003;1003: 53-74.

Westerink,BH, Tuntler,J, Damsma,G, Rollema,H, De Vries,JB. The use of tetrodotoxin for the characterization of drug-enhanced dopamine release in conscious rats studied by brain dialysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1987;336: 502-507.

Whitton,PS. Glutamatergic control over brain dopamine release in vivo and in vitro. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997;21: 481-488.

Wilson,MC, Schuster,CR. The effects of chlorpromazine on psychomotor stimulant self-administration in the rhesus monkey. *Psychopharmacologia.* 1972;26: 115-126.

Wise,RA. Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits? *Life Sci.* 1978;22: 535-542.

Wise,RA. Action of drugs of abuse on brain reward systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980;13 Suppl 1: 213-223.

Wise,RA, Bozarth,MA. Brain substrates for reinforcement and drug self-administration. *Prog. Neuropsychopharmacol.* 1981;5: 467-474.

Wise,RA, Bozarth,MA. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.* 1987;94: 469-492.

Wise,RA, Rompre,PP. Brain dopamine and reward. *Annu. Rev. Psychol.* 1989;40: 191-225.

Wise,RA, Munn,E. Effects of repeated amphetamine injections on lateral hypothalamic brain stimulation reward and subsequent locomotion. *Behav. Brain Res.* 1993;55: 195-201.

Wise,RA. Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996;19: 319-340.

Wise,RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51: 13-22.

Wise,RA, Marcangione,C, Bauco,P. Blockade of the reward-potentiating effects of nicotine on lateral hypothalamic brain stimulation by chlorisondamine. *Synapse* 1998;29: 72-79.

Wise,RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002;36: 229-240.

Woolverton,WL. Determinants of cocaine self-administration by laboratory animals. *Ciba Found. Symp.* 1992;166: 149-161.

Xue,CJ, Ng,JP, Li,Y, Wolf,ME. Acute and repeated systemic amphetamine administration: effects on extracellular glutamate, aspartate, and serine levels in rat ventral tegmental area and nucleus accumbens. *J. Neurochem.* 1996;67: 352-363.

Yeomans,JS. The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. *Physiol Behav.* 1979;22: 911-919.

Yeomans,JS, Kofman,O, McFarlane,V. Cholinergic involvement in lateral hypothalamic rewarding brain stimulation. *Brain Res.* 1985;329: 19-26.

Yeomans,JS, Maidment,NT, Bunney,BS. Excitability properties of medial forebrain bundle axons of A9 and A10 dopamine cells. *Brain Res.* 1988;450: 86-93.

Yeomans,JS. Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: myelinated axons and dopamine axons. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1989;13: 91-98.

Yeomans,JS, Mathur,A, Tampakeras,M. Rewarding brain stimulation: role of tegmental cholinergic neurons that activate dopamine neurons. *Behav. Neurosci.* 1993;107: 1077-1087.

Yim,CY, Mogenson,GJ. Low doses of accumbens dopamine modulate amygdala suppression of spontaneous exploratory activity in rats. *Brain Res.* 1989;477: 202-210.

Yokel,RA, Piekens,R. Drug level of d- and l-amphetamine during intravenous self-administration. *Psychopharmacologia.* 1974;34: 255-264.

- Yokel,RA, Wise,RA. Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1976;48: 311-318.
- Yokel,RA, Wise,RA. Amphetamine- type reinforcement by dopaminergic agonists in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1978;58: 289-296.
- You,ZB, Tzschentke,TM, Brodin,E, Wise,RA. Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study in freely moving rats. *J. Neurosci.* 1998;18: 6492-6500.
- You,ZB, Chen,YQ, Wise,RA. Dopamine and glutamate release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rat following lateral hypothalamic self-stimulation. *Neuroscience* 2001;107: 629-639.
- Zahm,DS, Heimer,L. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J. Comp Neurol.* 1990;302: 437-446.
- Zahm,DS. An electron microscopic morphometric comparison of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in the neostriatum and the nucleus accumbens core and shell. *Brain Res.* 1992;575: 341-346.
- Zarevics,P, Setler,PE. Effects of GABAergic drugs on brain stimulation reward as assessed by a 'threshold' method. *Brain Res.* 1981;215: 201-209.