

2m11.2656.6

Université de Montréal

Évidence électrophysiologique qu'il existe une sous-population
de cellules dopaminergiques qui intègre le signal de renforcement positif.

par

Jessé Moisan

Département de Physiologie

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 science neurologique

Juin, 1998

©Jessé Moisan, 1998



6.5.20.1182

W
4
U58
1998
V.102

Université de Montréal

Evidence électrophysiologique qu'il existe une sous-population
de cellules dopaminergiques qui inactivent le signal de renforcement positif

par
Jean Malin

Département de Physiologie
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 neurologiques

Jan 1998

Jean Malin 1998



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Évidence électrophysiologique qu'il existe une sous-population
de cellules dopaminergiques qui intègre le signal de renforcement positif.**

présenté par:

Jessé Moisan

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Maurice Pato
Pierre-paul Komjath
Karen Dewar*

Mémoire accepté le : 10.11.1998

Résumé

L'autostimulation intracérébrale (ASI) est un modèle animal permettant d'étudier le substrat nerveux du renforcement positif (le conditionnement opérant de Skinner). Les travaux menés jusqu'à présent révèlent que les cellules dopaminergiques localisées dans le mésencéphale ventral jouent un rôle important dans le phénomène d'ASI. Toutefois, ce rôle exacte demeure sujet de controverses. Certains suggèraient que les cellules dopaminergiques jouaient un rôle d'intégration du signal de renforcement alors que d'autres suggèraient un rôle indirecte (hypothèse permissif-facilitateur). Cette dernière hypothèse implique que les cellules dopaminergiques ne reçoivent pas de signal de renforcement mais plutôt module une variable responsable de l'amplitude du signal de renforcement positif. La présente étude a été conçue dans un premier temps afin de tester l'hypothèse que les cellules dopaminergiques du mésencéphale ventral sont activées trans-synaptiquement par la stimulation électrique du mésencéphale postéro-médian. Dans un deuxième temps, nous avons tenté de vérifier si l'activation des cellules dopaminergiques est proportionnelle à la valeur renforçante de la stimulation électrique. Pour ce faire, des rats ont été entraînés à s'autoadministrer différentes combinaisons de paramètres de stimulation. Par la suite, au moyen de la technique d'enregistrement extracellulaire (chez l'animal anesthésié), la réponse des cellules dopaminergiques a été mesurée avant, pendant et après l'administration de combinaisons de paramètres qui induisait, ou non, l'ASI. Des 24 cellules enregistrées chez 13 rats entraînés à s'autostimuler, 17 (71%) ont été activées par la stimulation, 5 (21%) ont démontrées aucun changement

et 2 (8%) ont été inhibées par la stimulation. De ces 17 cellules, 12 ont démontré une activation préférentielle lors des combinaisons de paramètres renforçants ($K > 0.5$). La valeur K est un ratio entre le pourcentage d'augmentation du taux de décharge des cellules dopaminergiques pendant les paramètres renforçants et le pourcentage d'augmentation du taux de décharge des cellules dopaminergiques pendant les paramètres non-renforçants. Ces 12 cellules ont démontré une activation similaire lors des combinaisons de paramètres iso-renforçants. Ces résultats montrent dans un premier temps qu'il y a une sous-population de cellules dopaminergiques qui est transynaptiquement activée par les fibres du mésencéphale postéro-médian. La similarité de la réponse d'activation observée lors de l'administration des combinaisons de paramètres iso-renforçants suggèrent que l'effet excitateur était dû à l'activation directe des fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian. La sous-population de cellules dopaminergiques intègrent le signal de renforcement positif à une étape ultérieure à la stimulation électrique et ceci vient appuyer l'hypothèse que le système dopaminergique constitue un élément important du circuit nerveux du renforcement positif.

Table des matières

Identification du jury	ii
Résumé	iii
Table des matières	v
Liste des figures.....	viii
Listes des abréviations.....	x
1. Introduction	1
1.1 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision anatomique.....	4
1.1.1 Les études de cartographie.....	5
1.1.1.1 <i>Myélocéphale</i>	5
1.1.1.2 <i>Métencéphale et mésencéphale caudale</i>	7
1.1.1.3 <i>Mésencéphale</i>	8
1.1.1.4 <i>Diencéphale</i>	9
1.1.1.5 <i>Prosencéphale</i>	10
1.1.1.6 <i>Sommaire des études de cartographie</i>	12
1.1.2 Les études de relation entre les structures anatomiques	12
1.1.2.1 <i>Les études de lésions</i>	13
1.1.2.2 <i>Les études utilisant des méthodes d'analyse métabolique</i>	15
1.1.2.3 <i>Sommaire des relations anatomiques</i>	17
1.2 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision psychophysique	17
1.2.1 Estimation des périodes réfractaires	18
1.2.2 Connectivité entre deux sites positifs d'ASI	20

1.2.3 Directionnalité du signal de renforcement.....	22
1.2.4 Sommaire des études psychophysiques	23
1.3 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision pharmacologique	24
1.3.1 L'activation de la neurotransmission dopaminergique par des traitements pharmacologiques	25
1.3.2 L'effet des agonistes et antagonistes dopaminergiques directes sur l'ASI..	27
1.3.3 La manipulation locale du système dopaminergique lors de l'ASI.....	29
1.3.4 Sommaire des études pharmacologiques	32
1.4 Le rôle des neurones dopaminergiques dans le circuit nerveux du renforcement positif.	32
1.4.1 Le système dopaminergique joue un rôle à une étape ultérieure à la stimulation électrique.....	33
1.4.2 L'hypothèse du rôle permissif-facilitateur de la dopamine dans l'ASI	33
1.4.3 Réévaluation du rôle de la dopamine dans l'ASI.....	34
2. Article publié dans Brain Research 786 (1998) 143-152.....	36
3. Conclusion.....	73
3.1 L'activation des cellules dopaminergiques de la SNC et l'ATV	74
3.2 Est-ce que la réponse d'excitation des cellules dopaminergiques est due à la nature renforçante de la stimulation?	78
3.3 L'activation des cellules dopaminergiques de la SNC et l'ATV n'est pas obligatoirement synonyme de l'expression comportementale du renforcement positif	98

3.4 La nature des fibres renforçantes directement stimulées dans le mésencéphale	
postéro-médian.....	100
4. Sources documentaires.....	103
5. Remerciements.....	119

Liste des figures

- Figure 1. Functions relating the rate of lever presses to the stimulation frequency in log (x-axis) obtained from one animal at a low and a high current intensity.....65
- Figure 2. Illustration of the action potentials recorded from three different dopamine neurons.....66
- Figure 3. Representative peri-event time histogram (PETH) for two DA cells.....67
- Figure 4. Mean changes in firing rate following delivery of 50 trains of stimulation at parameters that sustained near threshold responding (RW) and failed to sustain responding (NO-RW) for reward.....68
- Figure 5. Mean changes in firing rate recorded before, during and after delivery of 50 trains of stimulation at parameters that each sustained near threshold levels of responding for reward.....69
- Figure 6. Locations of the recorded cells and of the stimulation sites for each tested rat on drawing from the atlas of Paxinos and Watson.....70

Figure 7. A model illustrating a hypothetical arrangement that may account for the functional linkage revealed in the present study between first stage reward-relevant axons in the posterior mesencephalon and midbrain DA neurons.....	71
Figure 8. Illustration de résultats hypothétiques obtenues lors d'une expérience similaire à celle de Miliareisis et col. (1991) et qui tient compte de la distribution et de la nature des fibres directement stimulées (FDS) dans l'ATV et l'hypothalamus latéral.....	79
Figure 9. Graphique de la relation entre la durée de la pulsion et l'intensité de la stimulation nécessaire pour activer deux fibres de chronaxies différentes.....	83
Figure 10. Illustration de résultats hypothétiques obtenus lors d'une expérience similaire à celle de Moisan et Rompré et qui tient compte de la distribution et de la nature des fibres directement stimulées (FDS) dans le mésencéphale postéro-médian.....	86

Listes des abréviations

5-HT3 : récepteur sérotoninergique de type 3

A10 : Cellules dopaminergiques présentes dans l'aire tegmentaire ventrale

ASI : autostimulation intracérébrale

ATV : aire tegmentaire ventrale

Col. : collaborateurs

D1 : Récepteur dopaminergique de type 1

D2 : Récepteur dopaminergique de type 2

DG : 2-deoxyglucose

FDS : fibre directement stimulée

FPM : faisceau prosencéphalique médian

GABA : acide gamma-amino-butyrique

HL : hypothalamus latéral

HPLC : chromatographie liquide à haute pression (high pressure liquid chromatography)

Hz : unité de fréquence électrique (hertz)

I_{max} : Région hypothétique délimitée par une forte intensité électrique

I_{min} : Région hypothétique délimitée par une faible intensité électrique

LC : locus coeruleus

M50 : l'intensité du courant requise pour induire une réponse d'autostimulation égale à 50% de la réponse maximale

MPC : cortex préfrontale médian

No-RW : paramètre non-renforçant

RC : réponse conditionnée

RI :réponse inconditionnée

RW : paramètre renforçant

SC :stimulus conditionné

SI : stimulus inconditionné

SN : substance noire

SNC : substance noire compacte

5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

1. Introduction

Les connaissances actuelles du comportement des animaux et des humains viennent en partie des pionniers de la psychologie expérimentale tels que Ivan Pavlov et B.F. Skinner. Le modèle de conditionnement opérant introduit par Skinner a apporté une nouvelle dimension à l'interprétation de l'influence de l'environnement sur le comportement. Le modèle de conditionnement opérant proposé par Skinner trouve son origine dans les travaux de Pavlov sur le réflexe conditionné; il convient donc pour comprendre le modèle Skinnérien, d'expliquer dans un premier temps le conditionnement pavlovien (dit classique). Il y a plusieurs composantes dans le modèle de conditionnement classique dont, le stimulus conditionné (SC), le stimulus inconditionné (SI), la réponse conditionnée (RC) et la réponse inconditionnée (RI). Chez un chien naïf, par exemple, un SI comme de la nourriture provoque une RI, soit la salivation. Au cours de la phase de conditionnement, un SC (i.e. son) est présenté au chien un peu avant la présentation d'un SI (i.e. nourriture); or après plusieurs présentations, on observe que le SC provoque une RC, soit la salivation. Skinner a noté que dans le conditionnement classique, le stimulus inconditionné agissait sur les réflexes de l'animal sans que celui-ci n'interagisse directement avec ce stimulus. Il a donc émis l'hypothèse que, dans des conditions naturelles, le comportement de l'animal agit également sur le stimulus inconditionné. Dans le but de tester cette hypothèse, il a observé le comportement exploratoire d'un rat dans une enceinte où se trouvait un levier; l'action du levier libérait une petite quantité de nourriture. Une fois que l'animal a compris que la nourriture apparaissait suite au mouvement du levier, il s'est mis à l'actionner régulièrement afin d'obtenir de la nourriture. Skinner montra ainsi une relation de rétroaction positive entre le stimulus (la nourriture) et le comportement de l'animal. Cette relation se caractérise par une augmentation de la

probabilité d'apparition de la réponse comportementale causée par le stimulus et l'augmentation de la fréquence de présentation du stimulus causée par la réponse comportementale ; le concept de " renforcement " a été proposé par Skinner pour expliquer de cette relation.

Skinner a fait une distinction entre renforcement positif et renforcement négatif; ce qui les distingue est la conséquence qu'a la réponse comportementale sur la probabilité d'apparition du stimulus. Le renforcement est " négatif " lorsque la réponse comportementale permet d'éviter l'apparition du stimulus qui est généralement de nature aversive. Par contre, le renforcement est "positif " lorsque la réponse comportementale déclenche l'apparition du stimulus qui est généralement de nature « plaisante ». L'esclavage est un exemple de renforcement négatif. L'esclave exécute le travail (réponse comportementale) du maître pour éviter une représaille de sa part (stimulus aversif). Comme le renforcement négatif, le renforcement positif facilite ou maintien la probabilité d'apparition de la réponse comportementale. L'expérience de Skinner citée précédemment le démontre très bien (levier = nourriture).

Il existe une panoplie de stimuli qui peuvent présenter une valeur positive pour l'organisme; c'est le cas par exemple de l'eau, de la nourriture, et d'un partenaire sexuellement réceptif. Ces stimuli ont une importance primordiale pour la survie de l'organisme et de l'espèce. Par conséquent, il est logique de croire que les mécanismes nerveux mis en cause dans l'effet du renforcement positif sur le comportement sont tout aussi essentiels. Un pas important vers une meilleure

compréhension de ces mécanismes a été franchi par Olds et Milner en 1954. En effet, ils ont démontré que la stimulation électrique de certaines zones du système nerveux central pouvait agir comme un renforcement positif et ainsi renforcer une réponse comportementale (appuyer sur un levier). Ainsi, ils ont facilement entraîné un animal à appuyer sur un levier pour obtenir la stimulation électrique, un phénomène appelé comportement d'autostimulation intracérébrale (ASI). L'hypothèse avancée pour expliquer le comportement d'ASI est que la stimulation électrique active les mêmes fibres nerveuses que celles qui sont activées par les renforçateurs positifs dits naturels tels que l'eau, la nourriture ou un partenaire sexuellement réceptif. C'est pourquoi, il apparaît qu'une meilleure compréhension des mécanismes nerveux responsables du comportement d'ASI permettrait de mieux comprendre les mécanismes nerveux mis à contribution dans le renforcement positif, un phénomène tel que mentionné ci-haut primordiale pour la survie de l'organisme et de l'espèce. Ce travail de recherche s'inscrit donc à l'intérieur de cet objectif certes fort ambitieux. Il vise à mettre en lumière une partie du circuit nerveux responsable de l'effet de renforcement positif, ou de récompense, produit par la stimulation électrique du mésencéphale postéro-médian. Toutefois, avant d'aborder ce problème, nous passerons en revue l'état des connaissances sur l'anatomie, la physiologie et la pharmacologie du substrat nerveux de l'ASI.

1.1 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision anatomique

Cette première section, libellée " vision anatomique " a pour objectif de répondre à la question suivante: Quelles sont les zones du système nerveux central

qui sous-tendent le comportement d'ASI? Une revue des résultats générés par les études de cartographie permettra d'identifier les régions du cerveau où la stimulation électrique produit l'ASI. Cette revue permettra également de poser un regard critique sur les études de lésions et celles faisant appel à une méthodologie permettant d'évaluer le métabolisme cellulaire (i.e. 2-deoxyglucose (DG)).

1.1.1 Les études de cartographie

Les études de cartographie regroupent les études dont l'objectif est de déterminer les sites positifs d'ASI. Un site positif d'ASI est la zone du cerveau située sous l'électrode de stimulation qui lorsque stimulée électriquement provoque le comportement d'ASI.

1.1.1.1 Myélocéphale

Dans le myélocéphale, la portion la plus caudale du tronc cérébral, Carter et Phillips (1975) ont démontré l'existence de sites positifs dans la région du noyau solitaire. L'hypothèse d'un rôle du noyau solitaire dans l'ASI était suggéré par l'existence d'afférences des voies gustatives (Blomquist et Antem, 1965) ainsi que par l'effet facilitateur qu'exerce un stimulus gustatif sur l'ASI (Phillips et Mogenson, 1968).

Un comportement d'ASI a également été mis en évidence dans la région du locus cœruleus (LC), située plus antérieurement près du plancher du quatrième ventricule. L'ASI ne semble pas être dû à la stimulation des fibres du LC mais plutôt à l'activation des fibres appartenant au noyau du nerf trijumeau (van der Kooy et Phillips, 1979; Corbett et Wise, 1979). Le rôle des cellules appartenant au LC dans l'ASI fut longtemps controversé et il convient ici d'ouvrir une parenthèse pour mieux comprendre ce sujet de controverse. En effet, au cours des années 60 et 70, plusieurs études ont rapporté une corrélation positive entre les sites d'ASI et la trajectoire anatomique des fibres ascendantes noradrénergiques issues du LC (Crow et col., 1972; Ritter et Stein, 1974); ces résultats ont donné naissance à la théorie catécholaminergique de l'ASI (German et Bowden, 1974). L'hypothèse catécholaminergique de l'ASI proposait que l'effet de récompense produit par la stimulation électrique était dû à l'activation directe des voies noradrénergiques ascendantes issues du LC. Cette hypothèse a toutefois été remise en question par plusieurs auteurs. En effet, Amaral et Routtenberg (1975) ainsi que Simon et col. (1976) ont argumenté que le site de stimulation dans les études de Crow et col. (1972) et de Ritter et Stein (1974) n'était pas dans le noyau LC comme tel mais plutôt à l'extérieur du noyau; les résultats de ces travaux suggéraient plutôt que l'ASI était dû à l'activation de fibres autres que celles du LC. Or van der Kooy et Yeomans (1977) ont été les premiers à proposer que l'activation des fibres du noyau trijumeau était responsable de l'ASI induit par la stimulation des régions situées très près du LC. Pour appuyer leur hypothèse, ces auteurs ont souligné que la stimulation dite "renforçante" induisait des mouvements masticatoires chez l'animal, une observation suggérant l'activation directe des fibres appartenant au noyau trijumeau qui innervent

les muscles qui contrôlent la mandibule inférieure. En fait, l'analyse histologique des sites de stimulation des études de Crow et col. 1972 et Ritter et Stein, 1974 révélait que les électrodes étaient plus près des fibres de passage issue du noyau trijumeau que du LC ; de plus, il faut rappeler que la stimulation électrique du noyau trijumeau produisait l'ASI (van der Kooy et Phillips, 1979; Corbett et Wise, 1979).

1.1.1.2 Métencéphale et mésencéphale caudal

Dans la région pontine et le mésencéphale caudale, on a rapporté une bande de sites positifs (le mésencéphale postéro-médian est l'expression utilisée dans ce texte pour identifier cette bande de sites positifs) partant du plancher du quatrième ventricule, et plus antérieurement de l'aqueduc de Sylvius, jusqu'au niveau des noyaux pontins, à la base du tronc cérébral (Liebman et col., 1973; Rompré et Miliareisis, 1985; Rompré et Boye, 1989). Plus on s'éloigne de la ligne médiane, moins il y a des sites positifs d'ASI, ceux-ci étant regroupés dans, et autour, du pédoncule cérébelleux supérieur. Deux régions sont particulièrement sensibles à l'ASI, soit le raphé dorsal (et les environs) et le raphé médian. Kofman et Yeomans (1989) ont également localisé une zone de sites positifs située sous la portion ventrolatérale de la substance grise périaqueductale, près du noyau pédonculopontin. Ces sites font partie d'une bande interrompue de sites positifs entre la région dorsale du LC et l'aire tegmentaire ventrale (ATV).

1.1.1.3 Mésencéphale

Une des zones du cerveau les plus étudiées est le mésencéphale ventral, le point d'origine du faisceau prosencéphalique médian (FPM). Le FPM est constitué d'un ensemble de fibres nerveuses liant le mésencéphale au prosencéphale basal; ces fibres nerveuses passent par le noyau hypothalamique latéral, la région préoptique et la substantia innominata, et projettent par la suite vers diverses régions prosencéphaliques telles que le septum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif et le cortex préfrontal. L'ASI dans le mésencéphale a été rapporté par un grand nombre d'auteurs. La région de mésencéphale ventral contient plusieurs sites positifs d'ASI (Olds et col., 1960; Olds et Olds, 1963; Routtenberg et Malsbury, 1969). Les sites positifs sont majoritairement localisés dans la région de la substance noire compacte (Huang et Routtenberg, 1971; Ritter et Stein, 74; Prado-Alcala et col., 1975) et l'aire tegmentaire ventrale (ATV) (Liebman et col., 1973). Toutefois, en 1972, Crow a rapporté l'existence de sites positifs dans la substance noire mais pas dans l'ATV. Quatre études de cartographie ont plus tard confirmé la présence de sites positifs dans la substance noire et l'ATV (Corbett et Wise, 1980; Wise, 1981; Rompré et Miliaressis, 1985; Forgie et Shizgal, 1993). Le fait que le mésencéphale ventral contienne des cellules dopaminergiques (Björklund et Lindvall, 1984) est à l'origine de l'hypothèse que l'ASI mésencéphalique est causé par l'activation directe des cellules et/ou fibres dopaminergiques. Cette hypothèse est appuyée par le chevauchement des sites positifs et la localisation des cellules dopaminergiques dans le mésencéphale ventral (Wise, 1981; Corbett et Wise, 1980). La localisation d'un grand nombre de sites positifs dans les régions dorsales aux cellules

dopaminergiques mis en évidence par Rompré et Miliaressis (1985) et confirmée ultérieurement par Forgie et Shizgal (1993) suggère que l'ASI peut être également induite par l'activation directe d'éléments nerveux non-dopaminergiques.

1.1.1.4 Diencéphale

Olds et Milner en 1954 (également en 56 et 60 par Olds) ont démontré que la stimulation électrique de l'HL produisait un renforcement positif, un phénomène maintes fois reproduits dans différents laboratoires (Olds et col., 1960; Olds et Olds, 1963; Huang et Routtenberg, 1971). Selon Gratton et Wise (1983) la région de l'HL la plus sensible (site où la stimulation électrique nécessaire pour induire l'ASI est la plus faible) est située sous la zona incerta, entre 1.5 et 3 mm latéral à la ligne médiane. Dans la région hypothalamique antérieure, la zone la plus sensible se situe près de la stria médullaris (Blander et Wise, 1989). Des sites positifs furent également localisés dans certains noyaux thalamiques tel que les noyaux dorso- et centro-médian, noyau réticulaire et réunis (Cooper et Taylor, 1967). L'étude la plus complète du thalamus fut effectué par Clavier et Gerfen (1982) qui ont montré que les régions thalamiques médianes sont plus sensibles à l'ASI que les régions latérales.

1.1.1.5 Prosencéphale

La distribution des sites positifs d'ASI dans le prosencéphale est diffuse. Les sites positifs sont localisés dans l'hippocampe, le septum, le cortex préfrontal, le striatum, le noyau accumbens, l'amygdale et le bulbe olfactif, tous des noyaux qui reçoivent des afférences et fournissent des efférences au FPM.

Olds et Olds (1963) furent les premiers à rapporter un effet de récompense induit par la stimulation du fornix et du gyrus dentelé, deux structures nerveuses liés à l'hippocampe. Par la suite, d'autres chercheurs ont démontré que la stimulation électrique des zones de l'hippocampe contenant les cellules pyramidales induisait l'ASI (Campbell et col., 1978; Ursin et col., 1966). Plus récemment, Collier et Routtenberg (1984) ont montré que l'activation des cellules granulaires du gyrus dentelé induit l'ASI. La mise en évidence d'un comportement d'ASI dans cette région nerveuse connue pour intégrer les signaux de l'apprentissage et de la mémorisation est en accord avec les résultats montrant que l'apprentissage est facilité par des stimuli renforçants.

Dans la quête du substrat nerveux du renforcement positif, German et Bowden (1974) ont proposé l'hypothèse que l'ASI était dû à l'activation des fibres catécholaminergiques (noradrénaline et dopamine). Cette hypothèse tel que mentionnée précédemment est issue de l'observation que les sites positifs sont généralement localisés dans les zones du cerveau qui contiennent soit des cellules, soit des terminaisons, catecholaminergiques. Le septum, par exemple, qui reçoit des

afférences catécholaminergiques (Lindvall et Björklund, 1984) fut la première région identifiée positive par Olds et Milner en 1954. Plusieurs études de cartographie ont testé la validité de cette hypothèse en comparant la localisation des sites positifs d'ASI et à celle des cellules et des terminaisons catécholaminergiques. Les résultats démontrent que la distribution des sites positifs d'ASI ne coïncide pas spécifiquement avec la distribution des fibres dopaminergiques dans le septum (Prado-Alcala et col., 1984), le cortex préfrontale médian, le sulcus préfrontal, le cortex entorhinal et le cortex pyriforme (Routtenberg et Sloan, 1972; Collier et col., 1977; Prado-Alcala et col., 1984).

D'autres régions prosencéphaliques contenant des fibres dopaminergiques ont été cartographiées telles que le striatum, le noyau accumbens, l'amygdale et le tubercule olfactif (Björklund et Lindvall, 1984). Un grand nombre de sites positifs ont été mis en évidence dans le striatum, (Olds et Olds, 1963; Olds et col., 1960; Prado-Alcala et col., 1984; Phillips et col., 1976) ce qui est en contradiction avec les résultats de Prado-Alcala et col. (1975), un auteur ayant argumenté que l'ASI dans le striatum n'était pas possible. Des sites positifs ont également été localisés dans le noyau accumbens, l'amygdale et le tubercule olfactif; la distribution des sites positifs ne correspond toutefois pas avec celle des terminaisons dopaminergiques (Prado-Alcala et Wise, 1984).

1.1.1.6 Sommaire des études de cartographie

Les travaux anatomiques ont mis en évidence la nature très diffuse de la distribution des sites positifs d'ASI puisque ceux-ci sont localisés dans des zones comprises entre la division la plus caudale du cerveau, le myélocéphale et la division la plus rostrale, le prosencéphale. Ainsi il est possible de produire l'ASI en stimulant les fibres des régions caudales comme les fibres du noyau solitaire, le noyau trijumeau, le gris périqueductale et le noyau pédonculopontin. L'ASI est produite également par l'activation des fibres du FPM. Plusieurs sites positifs se retrouvent tout le long de ce faisceau comme l'ATV, SNC, noyau hypothalamique latérale, la région préoptique et la substantia innominata, le septum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif et le cortex préfrontal. Le fait que la distribution des sites positifs ne coïncide pas exactement avec la distribution des fibres dopaminergiques suggère l'hypothèse qu'il existe conjointement des fibres renforçantes de nature non-dopaminergique et dopaminergique. Ainsi cette hypothèse prédit que la stimulation de l'un ou/et de l'autre type de fibres induit l'ASI.

1.1.2 Les études de relation entre les structures anatomiques

Les études de cartographies ont permis de localiser dans le système nerveux central les structures, ou zones, du cerveau contenant des éléments nerveux (corps cellulaires ou axones) qui sous-tendent l'ASI. Toutefois les études de cartographie n'apportent pas d'éléments d'information sur les relations fonctionnelles entre chacune

de ces structures nerveuses. Deux types d'études à caractère anatomique tentent d'identifier les relations entre les différentes structures anatomiques; les études de lésions et les études utilisant des méthodes d'analyse métabolique permettant d'évaluer l'activation cellulaire pendant l'ASI.

1.1.2.1 Les études de lésions

Des études de lésions ont été effectuées très tôt après la découverte de l'ASI. Déjà à la fin des années 60, Olds et Olds (1969) avait pratiqué des lésions électrolytiques pour tester l'hypothèse que le FPM contenait les fibres responsables de l'ASI. Or pendant environ vingt ans, les chercheurs ont étudié les effets des lésions en utilisant comme indicateur de l'efficacité renforçante de la stimulation le taux d'appuis sur le levier. Toutefois, il a été démontré que le taux d'appuis est facilement altéré par des variables non-spécifiques (i.e. inhibition des fonctions motrices) et ne constitue donc pas un indice fidèle de l'efficacité renforçante de la stimulation (Miliaressis et Malette, 1987; Malette et Miliaressis, 1990)

Il n'existe qu'un petit nombre d'études récentes ayant appliqué une méthodologie permettant de dissocier les altérations du renforcement et de celles de la performance produites par des lésions focalisées. Stellar et ses col. (1982) ont évalué l'effet d'une ablation unilatérale du prosencéphale, de sa partie dorsale jusqu'au thalamus et la commissure antérieure, sur l'ASI issue de la stimulation du HL. Les résultats qui se sont avérés négatifs demeurent difficile à interpréter. En

effet, Stellar et col. ont comparé les résultats du groupe expérimental à ceux obtenus dans un autre laboratoire (et autre chercheur), plutôt que de les comparer à un groupe contrôle testé dans les mêmes conditions, ou encore aux résultats obtenus chez les mêmes animaux au cours de la période précédent l'ablation. Une étude similaire a cependant révélé que l'ablation des régions recevant des terminaisons dopaminergiques comme le cortex préfrontale, striatum, noyau accumbens, septum et le tubercule olfactif produisait une diminution d'approximativement 30% de l'efficacité renforçante de la stimulation du HL ipsilatéral (Colle et Wise, 1987). Un fait fort intéressant est qu'une lésion du côté controlatérale au site de stimulation produit une augmentation du renforcement (diminution du seuil d'ASI de 30%). Cette étude de Colle et Wise montre qu'une ablation extensive des régions terminales dopaminergiques produit un effet toutefois relativement mineur sur l'ASI comparativement aux effets des traitements pharmacologiques, ce que nous verrons plus loin. Ces résultats suggèrent que le système dopaminergique est mis à contribution dans l'ASI à l'instar des travaux de cartographie, ils suggèrent également que ce système n'est pas le seul système activé. Janas et Stellar (1987) ont aussi démontré qu'une lésion au couteau de la région antérieure (juste devant le chiasma optique) du FPM affectait les seuils d'ASI, des résultats, toutefois non reproduits par Waraczynski (1988). De plus, la majorité des lésions faites aux couteaux dans les régions contenant des fibres terminales dopaminergiques de la zone prosencéphalique dans l'étude de Waraczynski ont eu peu d'effet sur l'ASI. Waraczynski a tenté d'expliquer cette différence par l'ampleur des lésions de l'étude de Janas et Stellar.

1.1.2.2 Les études utilisant des méthodes d'analyse métabolique

Dans le but de déterminer les interactions entre les différents sites d'autostimulation, certaines études ont utilisé une méthode permettant de révéler les sites où il y a eu une activation cellulaire pendant l'ASI. Le but de ces études est ainsi d'identifier les structures anatomiques qui sont activées par le signal renforçant induit lors de l'ASI. Dans cette section les études utilisant ce type de méthodologie seront passées en revue avec un regard critique.

Gallistel et col. (1977) ont été les premiers à utiliser la technique de 2-déoxyglucose (2-DG) radioactif afin de déterminer les zones cérébrales mises à contribution pendant l'ASI. Le 2-DG est une molécule de glucose dépourvue d'un atome d'oxygène qui est utilisée par le neurone comme combustible lorsque celui-ci est activé. Le 2-DG est phosphorylé par le neurone mais il ne peut pas être métabolisé davantage dans la chaîne des glucides. Puisqu'il est marqué radioactivement et qu'il demeure dans le neurone pendant plusieurs heures (demi-vie de 9 à 15 heures), il est donc possible par la méthode d'autoradiographie de localiser les régions où les cellules ont utilisé le plus de 2-DG (soit les cellules activées). L'étude de Gallistel et ses col. (1977) avait comme premier objectif de déterminer si la technique de 2-DG pouvait être appliquée à l'ASI. Les résultats ont révélé une activation des régions suivantes lors de l'ASI de l'HL: la région du septum, la région préoptique latérale, la bande diagonale de Broca, le locus coeruleus et le noyau dorsal tegmentaire de Gudden. Des résultats similaires ont été obtenus par Yadin et col. quelques années plus tard (1983). Les résultats de Yadin et col. ont révélé que les

zones cérébrales activés par la stimulation renforçante du FPM antérieur étaient les mêmes que celles activées par la stimulation du FPM postérieur; ce qui n'était toutefois pas le cas lorsque l'électrode de stimulation était positionnée dans des zones extradiencéphaliques telles que le locus coeruleus et le cortex préfrontal. Ces résultats suggèrent donc que le substrat nerveux responsable de l'ASI produit par la stimulation électrique du FPM est différent du substrat nerveux responsable de l'ASI produit par la stimulation électrique des régions extradiencéphaliques.

Plusieurs critiques peuvent être formulées sur l'efficacité des études mettant à profit la méthode d'analyse métabolique pour étudier le substrat nerveux responsable de l'ASI. Premièrement, cette méthode ne permet pas discerner une activation cellulaire causée par le signal de renforcement positif et d'une activation causée par la stimulation de fibres nerveuses qui sont localisés dans le champ de stimulation de l'électrode mais ne participent pas au renforcement. Deuxièmement, cette méthodologie ne permet pas de déterminer si l'activation cellulaire est due au comportement de l'animal (réponse motrice) ou au signal de renforcement. Il est donc difficile de déterminer les causes de l'activation cellulaire enregistrée dans l'ensemble des structures nerveuses énumérées précédemment.

Porrino et col. (1984) ont tenté de résoudre ces problèmes en comparant les résultats de trois groupes de sujets, un premier groupe n'ayant reçu aucune stimulation électrique, un second ayant reçu des stimulations électriques similaires à celle que l'animal reçoit en ASI mais administrée par l'expérimentateur et enfin un troisième groupe s'étant autoadministré la stimulation.

Les résultats suggèrent que la stimulation renforçante produit une activation spécifique des cellules du noyau accumbens, de l'hippocampe, de l'amygdale et du noyau médian parabrachial.

1.1.2.3 Sommaire des relations anatomiques

En résumé, les études de relations entre les structures anatomiques nous ont jusqu'à maintenant fourni peu d'information sur le substrat nerveux de l'ASI; ceci est dû principalement au petit nombre d'études ayant utilisé une méthodologie adéquate. Malgré cela certains faits se démarquent. D'une part, certaines études de lésions suggèrent que le système dopaminergique contribue de façon partielle à l'ASI. D'autre part, les études de 2-DG suggèrent que le substrat nerveux de l'ASI est hétérogène. Enfin, certaines structures telles que le noyau accumbens, l'hippocampe, l'amygdale, le septum latéral et le noyau parabrachial semblent particulièrement mises à contribution dans l'ASI.

1.2 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision psychophysique

Les études présentées dans cette deuxième section libellée " vision psychophysique " ont pour objectif de caractériser les éléments nerveux de l'ASI directement stimulés et cela en inférant leurs propriétés physiologiques (périodes réfractaires et vitesse de conduction) et anatomiques (trajectoires et direction du signal de renforcement).

1.2.1 Estimation des périodes réfractaires

Une stratégie fort couramment utilisée pour caractériser un substrat nerveux consiste à mesurer ses caractéristiques physiologiques (les périodes réfractaires et les vitesses de conduction sont généralement les caractéristiques les plus étudiées); celles-ci sont un peu comme les empreintes digitales, elles permettent d'identifier parmi les faisceaux de fibres nerveuses connus, si l'un ou l'autre est mis à contribution dans la réponse comportementale.

Les méthodes psychophysiques appliquées à l'ASI permettent d'inférer deux propriétés physiologiques, la période réfractaire et la vitesse de conduction. La période réfractaire est l'intervalle qui suit le déclenchement du potentiel d'action; pendant cette intervalle le neurone est peu (période réfractaire relative), ou pas (période réfractaire absolue), excitable. La méthode pour calculer la période réfractaire consiste premièrement à déclencher un potentiel d'action en stimulant électriquement l'axone d'un neurone. L'intervalle minimal entre la première et la deuxième stimulation électrique qui permet de produire deux potentiels d'action correspond à la durée de la période réfractaire de l'axone. La vitesse de conduction est la vitesse à laquelle le potentiel d'action voyage le long de l'axone. Ces deux propriétés physiologiques sont en corrélation avec certaines propriétés anatomiques de l'axone, soit la myélinisation et le diamètre. En effet, les axones non myélinisés et/ou de petit diamètre ont une période réfractaire plus longue et une vitesse de conduction plus lente que les axones de fort diamètre et/ou myélinisés (Waxman et

Bennett, 1972). La mesure de la période réfractaire et de la vitesse de conduction permettent ainsi de déterminer, quoique indirectement, certaines propriétés anatomiques des neurones directement stimulés pendant l'ASI.

La région du mésencéphale postéro-médian et de l'ATV sont connues pour être très sensibles à l'ASI (Rompré et Miliaressis, 1985; Rompré et Boye, 1989). Cette observation suggère que les fibres de l'ASI passent par ces deux régions. Les données psychophysiques appuient cette hypothèse car les fibres du renforcement du mésencéphale postéro-médian ont une période réfractaire de 0.4 à 2.0 msec, des valeurs fort similaires à celle des fibres du renforcement dans l'ATV (Rompré et Miliaressis, 1987). De plus, les fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian ont une période réfractaire similaire à celle dans l'HL (Bielajew and col., 1981 ; Rompré et Miliaressis , 1987). Cette similarité suggère que les fibres du mésencéphale postéro-médian, l'ATV et le HL font partie d'un système d'ASI commun. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Boye et Rompré (1996b) qui démontrent que les fibres de renforcement dans le mésencéphale postéro-médian traversent l'ATV et la partie la plus caudale du FPM, soit l'hypothalamus postérieur.

La région du FPM entre l'ATV et le HL fut certes l'une des régions les plus étudiées dans les études psychophysiques. Les résultats de ces études ont montré que les neurones directement stimulés dans cette région ont une période réfractaire d'une durée entre 0.4 et 1.2 msec, des valeurs très similaires à celles des fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian. De plus, on a pu inférer leur vitesse de conduction entre 2 à 8 m/sec (Yeomans, 1975; Yeomans, 1979; Bielajew et

Shizgal, 1982; Shizgal et col., 1991). Ces caractéristiques physiologiques sont compatibles avec celles d'axones myélinisés, d'un diamètre entre 0.3 et 1.5 μm , des caractéristiques physiologiques fort différentes de celles des axones dopaminergiques qui originent dans l'ATV et qui traversent le FPM. L'ensemble de ces résultats ont permis de conclure que les axones dopaminergiques ne constituent pas un élément majeur des fibres du renforcement directement stimulées dans le FPM (voir Gallistel et col., 1981).

Plusieurs régions du prosencéphale ont également fait l'objet d'étude dans le but de déterminer si l'ASI est dû à l'activation d'un réseau unique de fibres nerveuses traversant l'ensemble des structures prosencéphaliques. Or, il s'avère que les fibres du renforcement dans le striatum, le cortex médian préfrontal, le noyau accumbens, la bande diagonale et la région latéral préoptique ont des périodes réfractaires en moyenne plus longues que celles du FPM (Trzcinka et Bielajew, 1992 ; Fouriez et col., 1987), des résultats qui indiquent que la nature physiologique de la majorité des fibres du renforcement dans le prosencéphale est différente de celle dans le FPM. Cette différence peut rendre compte des différences entre les durées d'acquisitions d'ASI dans ces deux zones du cerveau (Corbett et col., 1982). Ainsi il semble hautement probable qu'il existe plus d'un système d'ASI.

1.2.2 Connectivité entre deux sites positifs d'ASI

Les études de connectivité ont comme objectif de déterminer la trajectoire des fibres du renforcement. Les techniques psychophysiques permettant de déterminer la

connectivité sont de puissants outils pour tester l'hypothèse que les différents sites positifs d'ASI font partie d'un réseau commun de fibres d'ASI. Cette puissance vient du fait que ces techniques discernent efficacement la contribution à la réponse comportementale des fibres du renforcement de celles d'autres fibres non impliquées mais directement stimulées à la pointe de l'électrode.

Shizgal et col., (1980) ont développé la méthode comportementale pour déterminer un lien anatomique entre deux régions reconnues pour contenir des sites positifs d'ASI. Leur méthode consistait à faire varier l'intervalle entre l'administration d'une stimulation électrique via une électrode positionnée dans la région antérieure du FMP et via une seconde électrode positionnée dans la région postérieure. L'intervalle de collision correspondait à l'intervalle entre l'administration de deux stimulations où une diminution du seuil d'ASI; cette diminution étant expliquée par une diminution de l'efficacité de la stimulation à un des deux sites due à la collision entre les potentiels d'action induit antérieurement et postérieurement. Ainsi ces derniers ont démontré que le HL et l'ATV sont connectés par des fibres renforçantes. L'estimé des périodes réfractaires et des vitesses de conduction de ces fibres réfutent l'hypothèse que ces fibres renforçantes sont de nature dopaminergique (Bielajew et Shizgal, 1982). L'étude de Bielajew et Shizgal (1986) a démontré que le signal de renforcement positif voyage du HL vers l'ATV. Les travaux récents de Boye et Rompré (1996a) ont mis en lumière une nouvelle facette anatomique en montrant que les fibres de renforcement qui lient l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentaire ventral projettent au delà de cette dernière structure pour atteindre, à tout le moins, la région médiane du mésencéphale au

niveau du noyau raphé dorsal. Ces nouveaux résultats expliquent la forte densité de sites positifs le long de la ligne médiane dans le mésencéphale (Rompré et Miliareisis, 1985 ; Rompré et Boye, 1989) et la similitude entre les propriétés physiologiques (périodes réfractaires) des fibres de renforcement dans l'hypothalamus latéral (Bielajew et Shizgal, 1986), l'aire tegmentaire ventral et la région du raphé dorsal (Bielajew et col., 1981 ; Rompré et Miliareisis, 1987, Boye et Rompré, 1996b). Ainsi les résultats des études de connectivité montrent l'existence d'un réseau commun de fibres renforçantes entre le mésencéphale postéro-médian jusqu'au FPM antérieur tout en passant par le mésencéphale ventral.

1.2.3 Directionnalité du signal de renforcement.

D'autres études ont pris avantage de la méthode psychophysique afin de déterminer la direction de propagation (rostro-caudal ou caudo-rostral) du signal de renforcement induit à la pointe de l'électrode. La méthode employée est une adaptation comportementale de la technique classique de blocage anodale maintes fois utilisée en électrophysiologie. Puisque la cathode dépolarise l'axone et que l'anode l'hyperpolarise, la propagation d'un potentiel d'action le long de l'axone peut être bloquée en hyperpolarisant le segment situé sous l'anode, c'est le phénomène de " blocage anodal " (Szabo et Milner, 1973). Son application à l'étude du comportement d'ASI requiert l'implantation de deux électrodes le long de la trajectoire prévue des fibres du renforcement, par exemple, deux sites le long du FPM. Par la suite, on évalue l'efficacité renforçante de la stimulation sous deux conditions de stimulation,

l'une où l'électrode antérieure est utilisée comme anode et l'électrode postérieure comme cathode, et l'autre en polarité inverse. Au moyen de cette technique, Szabo et col. (1972) ont inféré que le signal de renforcement se déplaçait dans le sens caudo-rostral, soit de l'HL vers les régions antérieures du prosencéphale, une conclusion qui s'inscrit en opposition avec les résultats obtenus plusieurs années plus tard par Bielajew et Shizgal (1986) entre l'HL et l'ATV; ceci soulève l'hypothèse d'une propagation rostro-caudale et caudo-rostrale du signal de renforcement selon la population de fibres stimulées le long du FPM. Cette hypothèse qui trouve un appui dans les travaux récents de Malette et Miliaressis (1987) implique un circuit à plusieurs étapes (ou synapses) constitué d'afférences et d'efférences liant le prosencéphale à l'ATV, et l'ATV au mésencéphale postéro-médian.

1.2.4 Sommaire des études psychophysiques

L'ensemble des résultats obtenus au moyen de la méthode psychophysique montre que les fibres de renforcement traversent l'HL, l'ATV et le mésencéphale postéro-médian; cette caractéristique anatomique combinée aux propriétés physiologiques identifiées permettent d'établir un portrait du substrat nerveux du renforcement, portrait qui sera tracé à la lumière des propriétés pharmacologiques discutées dans les paragraphes suivants.

1.3 Nature du substrat nerveux du renforcement positif: la vision pharmacologique

Dans cette section sera abordée la problématique de l'identification des caractéristiques pharmacologiques du substrat nerveux responsable du renforcement, une problématique qui a fait l'objet de multiples études très tôt après la mise en évidence du comportement d'ASI. Précédemment, nous avons mentionné l'intérêt qu'a suscité la théorie catécholaminergique de l'ASI. Cette théorie stipule que la dopamine et la noradrénaline sont des neuromédiateurs chimiques du substrat nerveux du renforcement. Toutefois les études de cartographie ont montré que l'activation des fibres noradrénergiques du LC n'induit pas l'ASI (Amaral et Routtenberg, 1975 ; Simon et col., 1976 ; van der Kooy et Phillips, 1979; Corbett et Wise, 1979). De plus, des études récentes ont permis d'exclure un rôle pour la noradrénaline dans la mesure où les agents pharmacologiques qui atténuent la neurotransmission noradrénergique atténuent peu, ou pas, l'effet renforçant de la stimulation électrique (Franklin, 1978 ; Fouriez et col., 1978 ; Gallistel et Freyd, 1987). Ces agents inhibaient certes le comportement d'ASI mais cet effet était mieux expliqué par une inhibition de la performance que par une diminution du renforcement (Wise, 1978).

Ce sont les agents pharmacologiques qui inhibent la neurotransmission dopaminergique qui se sont avérés les plus efficaces pour atténuer l'efficacité renforçante de la stimulation. Il existe une grande variété d'études pharmacologiques qui ont testé l'hypothèse que le système dopaminergique est responsable de l'ASI. On

peut catégoriser ces études en 2 groupes: un premier groupe d'études utilisant des activateurs de la neurotransmission dopaminergique tel que l'amphétamine, la morphine et la neurotensine et un deuxième groupe d'étude utilisant des agonistes et antagonistes dopaminergiques directes.

1.3.1 L'activation de la neurotransmission dopaminergique par des traitements pharmacologiques

Dans un bon nombre d'études, on a fait usage de drogues tels que l'amphétamine, la cocaïne et la morphine, pour tenter de mieux caractériser le renforcement positif. L'utilisation de ces substances vient clairement de leur propriété dite « addictive » associée à l'effet de plaisir qu'elles produisent. La recherche animale a démontré que ces substances sont toutes de puissants facilitateurs de l'ASI (Nazzaro et col., 1981; Wolfskinkel et Ree, 1985; Hubner et col., 1987; Jenck et col., 1987; Maldonado-Irizarry et col., 1994). Or il a été suggéré par la théorie catécholaminergique que le système dopaminergique était en partie responsable de l'ASI. Le lien entre l'effet facilitateur de l'ASI de ces drogues et l'implication du système dopaminergique dans l'ASI devient évident lorsque l'on réalise que ces drogues (amphétamine, la cocaïne et la morphine) ont la propriété commune d'activer la neurotransmission dopaminergique. Toutefois cette activation de la neurotransmission dopaminergique est causée par des actions différentes. La cocaïne est connue comme un inhibiteur de la récapture de la dopamine (Galloway, 1988; Nestler et col., 1990) ce qui a pour conséquence d'augmenter la probabilité de stimuler un récepteur dopaminergique post-synaptique par la dopamine. Toutefois la

cocaine ne constitue pas une drogue d'étude de choix à cause de son manque de sélectivité. En effet, la cocaine bloque également la récapture des autres monoamines (Galloway, 1988; Reith et col., 1986). Pour sa part, le mécanisme d'action de l'amphétamine est la vidange des compartiments de réserves de dopamine dans la terminaison synaptique (Corrodi et col., 1967). Ainsi il y a augmentation voltage-indépendant des niveaux de dopamine (neurotransmission dopaminergique sans qu'il y est de potentiels d'action) dans la fente synaptique. Finalement, le mécanisme d'action de la morphine pourrait être dû à une action indirecte sur le système dopaminergique. Les cellules dopaminergiques A10 pourraient être sous inhibition tonique de neurones GABAergiques (Waszczak et Walter, 1980; O'Brien et White, 1987). L'activation des récepteurs opiacés inhibe les neurones GABAergiques (Gysling et Wang, 1983). Ainsi la morphine enlève l'inhibition GABAergique des cellules A10 activant ainsi le taux de décharge de ces dernières cellules (Gysling et Wang, 1983; Matthews et German, 1984; Nowycky, 1978). Le lien entre le système dopaminergique et le système d'ASI est également démontré par l'exemple de la neurotensine. La neurotensine facilite l'ASI (Rompré et Gratton, 1993; Rompré et Boye, 1993; Rompré, 1995) et elle active le taux de décharge des cellules dopaminergiques et la neurotransmission dopaminergique (Kalivas et Taylor, 1985; Cador et col., 1989). Ainsi l'amphétamine, la cocaine, la morphine et la neurotensine facilitent l'ASI par leurs propriétés communes d'activer la neurotransmission dopaminergique et de stimuler indirectement les récepteurs dopaminergiques.

1.3.2 L'effet des agonistes et antagonistes dopaminergiques directes sur l'ASI

Dans la section précédente, la facilitation de l'ASI était dû à une augmentation des niveaux de dopamine causée par les drogues. Les récepteurs dopaminergiques étaient activés par la présence de dopamine dans la fente synaptique. Or il est possible de leurrer le système d'ASI en lui faisant croire qu'il y a présence de dopamine en utilisant un agoniste dopaminergique direct. L'agoniste dopaminergique active le récepteur dopaminergique sans qu'il y ait présence de dopamine. L'utilisation d'antagoniste dopaminergique produit l'effet inverse, il empêche la dopamine et ses agonistes d'activer le récepteur dopaminergique. Ainsi plusieurs études pharmacologiques ont testé l'hypothèse dopaminergique en manipulant l'activation des récepteurs dopaminergiques par des agonistes et antagonistes dopaminergiques. Il existe une grande variété d'agonistes et antagonistes dopaminergiques affectant cinq sous-types de récepteurs dopaminergiques. Toutefois la majorité des études pharmacologiques ont été fait en regards des deux principales familles de récepteurs dopaminergiques soit les D1 et les D2.

La littérature révèle que les récepteurs dopaminergiques de la famille D2 jouent un rôle important dans le circuit nerveux du renforcement positif. L'injection systémique d'un agoniste dopaminergique de la famille D2 (exemple le quinpirole) produit, à fortes doses, une facilitation de l'ASI (Nakajima et col. 1993). De plus, plusieurs études ont montré que l'administration systémique d'antagonistes de la famille D2, tel que le pimozide et l'halopéridol inhibe de façon sélective le renforcement positif induit lors de l'ASI (Stellar et col., 1983; Gallistel et Davis,

1983; Gallistel et Karras, 1984; Miliareisis et col., 1986 ; voir aussi Wise et Rompré, 1989). Gallistel et Freyd (1987) ont de plus rapporté une corrélation positive significative entre l'efficacité des antagonistes dopaminergiques à inhiber le renforcement positif et leurs affinités pour les récepteurs de la famille D2. L'efficacité de ces drogues à inhiber le renforcement positif n'était toutefois pas corrélée avec leur affinités pour d'autres types de récepteurs tels que les récepteurs alpha-adrénergique, les récepteurs dopaminergiques de la famille D1 et les récepteurs sérotoninergiques de type 1 et 2. En opposition aux résultats de Gallistel et Freyd (1987), on retrouve certains travaux plus récents démontrant l'efficacité de l'antagoniste sélectif de la famille D1, le SCH 23390, à inhiber le renforcement positif (Hunt et col., 1994; Ranaldi et Beninger,1994). Ce rôle des récepteurs de la famille D1 dans le renforcement positif est appuyé par d'autres travaux montrant que l'activation de ces récepteurs par l'agoniste partiel, le SKF-38393, augmente l'effet de renforcement induit au cours de l'ASI (Hunt et col., 1994; Ranaldi et Beninger,1994). La contradiction de ces résultats avec ceux de Gallistel et Freyd (1987) est explicable par l'utilisation, dans les travaux plus récents, de molécules possédant une grande sélectivité pour les récepteurs de la famille D1. Un fait fort intéressant est que l'activation du récepteur de la famille D1 est nécessaire pour obtenir une potentialisation des effets renforçants produits par la stimulation du récepteur de la famille D2 (Nakajima et col., 1993). En effet, l'injection combinée des deux agonistes de la famille D1 et D2 est nécessaire pour rétablir l'ASI chez des rats dépourvus de catécholamines. On peut donc conclure que les deux grandes familles de récepteurs dopaminergiques sont des éléments importants du circuit nerveux du

renforcement ; il reste à déterminer si certains sous-types de récepteurs à l'intérieur de chacune des familles jouent un rôle plus prépondérant que d'autres.

1.3.3 La manipulation locale du système dopaminergique lors de l'ASI

Certains expérimentateurs ont tentés d'identifier spécifiquement les structures dopaminergiques responsables de l'ASI. Ainsi, Stellar et Corbett (1989) ont testé l'hypothèse que l'activation des récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens était nécessaire pour l'ASI. Pour ce faire, ils ont injecté de l'alpha-flupenthixol, un antagoniste dopaminergique non-sélectif (D1 et D2) dans le noyau accumbens. Ils ont observé une diminution de 30% de l'efficacité renforçante de la stimulation électrique du FPM. L'amplitude de cette diminution est comparable avec celle observée par une étude utilisant des injections systémiques (Gallistel, 1986). Toutefois l'injection du même neuroleptique dans le noyau caudé et le cortex médian préfrontale n'affecte pas l'ASI issue de la stimulation électrique du FPM (Stellar et Corbett, 1989). L'importance de noyau accumbens dans l'ASI a été également supportée par l'étude de Colle et Wise (1988). Les expérimentateurs de cette étude ont injecté l'amphétamine (agonistes dopaminergique indirectes) dans le noyau accumbens lors de l'ASI issue de la stimulation électrique du FPM. Les expérimentateurs ont observé une facilitation de l'ASI causée par l'injection locale d'amphétamine dans le noyau accumbens. Ainsi la stimulation des récepteurs dopaminergiques du noyau accumbens est importante pour l'ASI.

Les études utilisant des injections locales ont mis en évidence l'importance des cellules dopaminergiques du mésencéphale ventral dans l'ASI. Le mécanisme d'action de la morphine (décrit plus haut) est en accord avec l'implication des cellules dopaminergiques de l'ATV dans l'ASI. En effet, non seulement l'injection locale de morphine dans l'ATV facilite l'ASI mais elle renverse également l'inhibition de l'ASI causée par un antagoniste dopaminergique (Rompré et Wise, 1989a). De plus, il est possible d'apprendre à un animal à s'autoadministrer de la neurotensine dans l'ATV (Glimcher et col., 1987). Une étude similaire montre que l'injection locale de neurotensine dans l'ATV facilite l'ASI issue de la stimulation électrique du mésencéphale postéro-médian (Rompré et col., 1992). L'effet facilitateur de la neurotensine sur le renforcement positif semble être dû à l'activation du système dopaminergique mésencéphalique ventral. En effet, la neurotensine se lie aux récepteurs de neurotensine présents dans l'ATV (Lazarus et col., 1977) et elle active sélectivement les cellules dopaminergiques (Wang et Wu, 1996).

Il est important de mettre une mise en garde sur la comparaison entre les études utilisant des injections locales et systémiques. Les résultats obtenues lors des études utilisant des injections systémiques peuvent être parfois différents des résultats des études utilisant des injections locales. Cette différence peut être expliquée par une différence des concentrations des drogues lors des injections systémiques et locales. L'étude de Ranaldi et Beninger (1994) nous permettra de bien comprendre les conséquences d'une interprétation erronée des analyses comparatives. L'étude a démontré que l'injection locale d'un agoniste D2 (quinpirole) dans le noyau accumbens, le striatum et le cortex inhibe l'ASI alors que l'injection systémique

facilitait l'ASI (Ranaldi et Beninger, 1994). Avec ses observations, les auteurs ont conclu que la facilitation de l'ASI n'est pas dû au noyaux accumbens, striatum ou cortex. Toutefois les auteurs n'ont pas tenu compte des différences de concentrations entre les deux traitements. La différence des résultats entre les injections systémiques et les injections locales est probablement expliquée par une différence de concentrations de drogues dans le liquide interstitielle des cellules responsables de l'ASI. Il est en effet probable que le choix des concentrations de drogues pour les injections locales et systémiques ne produisent pas la même concentration au niveau des liquides interstitielles (liquide autour des cellules). Il est probable que la concentration utilisée pour l'injection systémique soit trop concentrée par rapport à l'injection locale. Si tel est le cas, la faible concentration de l'agoniste pour injection locale va inhiber l'ASI. En effet, les agonistes dopaminergiques de la famille D2 ont un double effet. Ils facilitent l'ASI à forte concentration alors qu'à faible concentration ils inhibent l'ASI, des effets attribuables à la stimulation des récepteurs pré et post-synaptiques (Fouriezos et Francis, 1992). De plus, la perméabilité de la barrière hémocéphalique peut expliquer, du moins en partie, les différences observées entre les effets comportementaux des injections systémiques et locales. Il est également possible que l'injection systémique d'une drogue influence des systèmes qui indirectement affectent les seuils d'ASI. Il en résulterait une différence de résultats entre les injections systémiques et locales si ces systèmes affectent de façon opposée les seuils d'ASI.

1.3.4 Sommaire des études pharmacologiques

Les résultats des études pharmacologiques ont montré qu'une augmentation et une inhibition de la neurotransmission dopaminergique facilite et inhibe respectivement l'ASI. Ce sont les neurones dopaminergiques appartenant au système mésoaccumbens qui semblent être pertinemment mis à contribution dans l'ASI. De plus, l'activation des récepteurs dopaminergiques de la famille D1 et D2 est importante pour la neurotransmission du signal de renforcement positif.

1.4 Le rôle des neurones dopaminergiques dans le circuit nerveux du renforcement positif.

L'analyse des études anatomiques, psychophysiques et pharmacologiques permet de tracer le portrait du substrat nerveux de l'ASI. Selon les résultats des études pharmacologiques décrits ci-haut, la nature du substrat nerveux est de nature dopaminergique ou à tout le moins, la sécrétion endogène de dopamine est un facteur crucial dans le renforcement positif lors de l'ASI; toutefois le rôle exact de la dopamine demeure un sujet de controverse. En effet, les études anatomiques indiquent que le renforcement positif peut être produite sans l'activation directe des fibres dopaminergiques. De plus, les propriétés physiologiques des fibres du renforcement identifiées par les études psychophysiques sont incompatibles avec celles décrites pour les neurones dopaminergiques (Gallistel et col., 1981). Au moins deux hypothèses permettent de concilier ses résultats, celles-ci sont présentées dans les sections suivantes.

1.4.1 Le système dopaminergique joue un rôle à une étape ultérieure à la stimulation électrique.

Une première hypothèse stipule que les neurones dopaminergiques sont situés en amont des fibres du renforcement directement stimulées sous l'électrode, ce qui implique que le signal de renforcement généré sous l'électrode est transmis ultérieurement par les neurones dopaminergiques via une activation mono- ou polysynaptique (Shizgal et col., 1980; Wise, 1981). Cette première hypothèse est supportée par l'observation que les fibres renforçantes directement stimulées du HL passe par l'ATV (Bielajew et Shizgal, 1986). De plus l'étude de Boye et Rompré (1996b) montre que les fibres renforçantes du mésencéphale postéro-médian passent également par l'ATV. L'existence d'un lien synaptique entre les neurones dopaminergiques dans l'ATV et les fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian expliquerait plusieurs résultats pharmacologiques présentés dans les sections précédentes.

1.4.2 L'hypothèse du rôle permissif-facilitateur de la dopamine dans l'ASI

Une deuxième hypothèse stipule que les neurones dopaminergique ne font pas partie du circuit nerveux du renforcement mais jouent plutôt un rôle permissif-facilitateur, comme dans un branchement dit en parallèle dans un circuit intégré. Cette seconde hypothèse (Bielajew et Shizgal, 1986) implique que le signal de

renforcement n'est pas transmis par les neurones dopaminergiques eux-mêmes. Les neurones dopaminergiques moduleraient plutôt le signal de renforcement généré à la pointe de l'électrode, signal transmis par des neurones de nature non-dopaminergique. La deuxième hypothèse est supportée par les résultats de deux études pharmacologiques. Gallistel (1986) a en effet proposé cette hypothèse pour expliquer le fait que les antagonistes dopaminergiques diminuent peu l'efficacité renforçante de la stimulation électrique comparativement à ce que peut détecter la méthode psychophysique. L'effet inhibiteur maximal des antagonistes dopaminergiques sur l'ASI ne dépasse jamais le facteur 2 et cela malgré le fait que la méthode psychophysique est capable de détecter des changements de facteur 25 à 30 (Gallistel et Freyd, 1987). Gallistel et Freyd (1987) ont argumenté que l'incapacité des antagonistes dopaminergiques à inhiber complètement le signal de renforcement positif supportait l'hypothèse que le système dopaminergique modulait indirectement l'amplitude du signal de renforcement positif. L'étude de Miliareisis, Edmond et Merali (1991) supporte également l'hypothèse du rôle permissif-facilitateur du système dopaminergique car elle révèle qu'il n'y a pas de corrélation entre les niveaux de dopamine dans le noyau accumbens et la valeur renforçante de la stimulation électrique.

1.4.3 Réévaluation du rôle de la dopamine dans l'ASI

La deuxième hypothèse énoncée ci-haut (rôle permissif-facilitateur) implique que l'activation sélective du système dopaminergique n'est pas suffisant pour

renforcer un comportement. Cette hypothèse est maintes fois réfutée par les travaux montrant que l'activation sélective du système dopaminergique constitue un renforcement positif. En effet, il est possible d'entraîner un animal à s'autoadministrer de la morphine ou de la neurotensine dans l'ATV (Bozarth et Wise, 1980; Glimcher et col., 1987). Or on sait que la morphine et la neurotensine active les cellules dopaminergiques et la neurotransmission dopaminergique (Nowycky, 1978 ; Gysling et Wang, 1983; Matthews et German, 1984; Kalivas et Taylor, 1985 ; Cador et col., 1989). Ces résultats sont donc mieux expliqués par la première hypothèse. Or, cette dernière hypothèse implique que la stimulation électrique renforçante (au cours de l'ASI) stimule l'activité nerveuse des cellules dopaminergiques et que l'amplitude de cette stimulation est fonction de la valeur renforçante de la stimulation. La présente étude avait pour objectif de tester cette hypothèse. A l'instar de Miliareisis et ses col., (1991), nous avons fait une étude comparative de l'efficacité de différentes combinaisons de paramètres de stimulation à stimuler l'activité nerveuse dopaminergique. Notre hypothèse de travail était la suivante : *Si les cellules dopaminergiques sont branchées en série dans le circuit de l'ASI, leur activité nerveuse devrait être en relation avec l'efficacité renforçante de la stimulation.*

2. Article publié dans Brain Research 786 (1998) 143-152

Electrophysiological evidence that a subset of midbrain dopamine neurons integrate the reward signal induced by electrical stimulation of the posterior mesencephalon

Electrophysiological Evidence that a Subset of Midbrain Dopamine Neurons Integrate the Reward Signal Induced by Electrical Stimulation of the Posterior Mesencephalon.

Jessé Moisan and Pierre-Paul Rompré

Centre de recherche Hôpital du Sacré-Coeur et Département de psychiatrie,
Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada.

35 Pages 7 Figures

Correspondence to: P.-P. Rompré, Centre de Recherche Fernand-Seguin, Hôpital Louis-H. Lafontaine, 7331 Hochelaga, Montréal (Québec), Canada, H1N 3V2.
Phone: (514) 251-4015. Fax: (514) 251-2617. E-mail: romppp@ere.umontreal.ca

Acknowledgments: This work was supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and le Fonds pour la formation de chercheurs et l'aide à la recherche du Québec (FCAR). Authors thank Sandra M. Boye for helpful comments on the manuscript and Janick Boissonneault for her excellent technical assistance.

Abstract

This study was aimed at determining whether midbrain dopamine (DA) neurons are trans-synaptically activated by rewarding electrical stimulation applied near the midline in the posterior mesencephalon (PM), and in the affirmative, whether the increase in firing was proportional to the rewarding effectiveness of the stimulation. Experiments were performed on male Long-Evans rats trained to lever press to obtain 400 ms trains of cathodal rectangular pulses. Following the training period, curves relating the rates of responding to the stimulation frequencies were determined at two current intensities and reward thresholds were calculated for each animal. Each animal was then anesthetized with urethane (1.2 g/kg, ip) and firing rate of DA neurons were recorded before, during, and after each of 50 trains (1 train/3 s) of stimulation to the PM using stimulation parameters that either sustained near threshold responding (rewarding), or failed to sustain responding (non-rewarding), in the behavioral tests. A total of 24 DA cells were recorded from 13 behaviorally trained animals, and of these, 17 (71%) responded to rewarding stimulation by an increase in firing, 5 (21%) were unresponsive and 2 (8%) were inhibited. In 12 of the 17 cells that were activated, the increase in firing was proportional to the rewarding effectiveness of the stimulation rather than the total strength of the stimulation. These results provide evidence that a subset of midbrain DA neurons are trans-synaptically activated by rewarding PM stimulation and constitute a second, or

subsequent, stage of the reward-relevant pathway that integrates the PM reward signal.

Theme: I. Neural Basis of Behaviour

Topic: Motivation and

Emotion

Key words: Dopamine, Ventral tegmental area, Mesencephalon, Reward, Single-unit.

1. Introduction

Several lines of evidence suggest that midbrain dopamine (DA) neurons play an important role in electrical brain stimulation reward (BSR). Substances that potentiate and attenuate DA neurotransmission, for instance, decrease and increase, respectively, BSR thresholds [see 33]. It has been suggested, though, that the role of DA neurons in reward is indirect and that they are synaptically linked to first stage reward-relevant neurons (directly stimulated neurons near the electrode tip) being a second, or subsequent, stage of the reward-relevant circuitry [2,27,30]. In effect, it has been inferred that DA axons are unlikely excited by rewarding electrical stimulation applied to the medial forebrain bundle (MFB), an inference based on studies showing that rewarding electrical MFB stimulation depolarized axons that have refractory periods, conduction velocities and chronaxies [see 8] that largely differ from those of DA axons [1,35]. Moreover, rewarding effects that are highly sensitive to changes in midbrain DA neurotransmission are produced by electrical stimulation of the medial posterior mesencephalon (PM) [4,25], a brain region that contains few axons that originate from ventral midbrain dopamine neurons [23]. The hypothesis that DA neurons transmit the reward signal initiated near the stimulation electrode has been questioned by others, however, who rather suggested that DA acts to modulate, or to amplify, reward signals transmitted to the ventral striatum by other efferents to this region [7,17]. In support of this hypothesis are results showing that the extracellular level of DA in the ventral striatum during responding for BSR is not proportional to the rewarding effectiveness of the stimulation [16]. A modulatory role for DA implies, however, that an increase in central DA neurotransmission is

unlikely to be rewarding and this is inconsistent with the strong rewarding effects produced by midbrain microinjections of substances that selectively increase DA impulse flow [see 31,32].

While results obtained to date agree on the importance of DA in BSR, they fail to reveal its exact role in the reward-relevant circuitry. The present study was aimed at clarifying this issue. Using behavioral and electrophysiological techniques, we attempted to determine whether midbrain DA neurons constitute a second, or a subsequent, stage of the reward-relevant circuitry activated by electrical stimulation of the PM. This BSR site was chosen because i) reward produced by stimulation of the PM is highly sensitive to changes in midbrain DA neurotransmission [see 33], ii) the PM contains few axons that originate from ventral midbrain dopamine neurons [23] reducing the probability of antidromically activating DA cells and iii) the rewarding effect of PM stimulation is due largely to excitation of PM axons that project to the ventral midbrain, hence providing an anatomical support for a hypothetical synaptic input to midbrain DA neurons [4]. To determine whether the changes in midbrain DA cell firing were related to the rewarding effectiveness of the stimulation, we first compared the effectiveness of combinations of stimulus parameters that sustained, or failed to sustain, responding for BSR at increasing DA cell firing; we then compared the effectiveness of two different combinations of stimulus parameters expected to produce equipotent rewarding effects. It was reasoned, as originally suggested by Miliaressis et al. [16], that if DA neurons form part of a subsequent stage of the reward-relevant circuitry, and integrate the reward signal initiated near the electrode tip, the magnitude of their responses to the

stimulation will be a function of the rewarding effectiveness of the stimulation but not to the strength of either the stimulation frequency or the current intensity alone.

2. Materials and methods

Subjects and surgery

The experiments were performed on male Long-Evans rats (Charles River Co. St-Constant, Québec) weighing between 300-325g upon their arrival. They were housed individually with free access to food and water in a temperature- and humidity-controlled room maintained on a 12h light/12h dark cycle (lights ON at 06:00). A stimulation electrode (0.25 mm stainless steel wire insulated with Epoxy Lite except for the tip honed to a hemispherical shape) was stereotaxically implanted on the midline in the PM in animals previously anesthetized with sodium pentobarbital (65 mg/kg, ip); atropine methylnitrate (0.4 mg/kg, ip) was injected 20 min before the anesthetic to reduce mucous secretion. The stereotaxic coordinates were 7.6 mm posterior to bregma, 0.0 mm lateral to the sagittal line and 6.8 mm below the surface of the cranium [21]. A bare wire connected to a male amphenol pin was wrapped around four skull screws and served as the inactive electrode; a silver wire (0.25 mm in diameter and 1-2 mm long) was inserted into the left frontal cortex to serve as a reference ground during the electrophysiological test (see below). The electrode assembly was fixed to the skull with acrylic dental cement.

Behavioral tests

After at least 1 week of recovery following surgery, animals were trained to lever-press for stimulation using procedures previously described [24]. Each lever press triggered delivery of a 400 msec train of rectangular cathodal pulses of 0.1 msec in duration; the end of each train was followed by a 600 msec interval during which stimulation was unavailable. With the intensity held constant, the animals were trained to lever press during several discrete 45 sec trials, each separated by a 25 sec interval during which the lever was inactivated. The beginning of each trial was signaled by ten trains of non-contingent priming stimulation delivered at 1-sec intervals. Once stable responding was established, the stimulation intensity was varied to determine currents yielding reward thresholds (defined as the minimum number of pulses that produced a half-maximal rate of responding, or « M50 ») near 20 and 10 pulses/train (50 and 25 Hz, respectively). For each animal, the stimulation frequency on the first trial was set at 110 Hz (low current), or 55 Hz (high current), and was lowered in approximately 15% steps for each subsequent trial until it reached 25, or 10, Hz. Low and high current intensities used across all animals ranged from 110 to 500 μ A (median = 230), and from 300 to 790 μ A (median = 540), respectively.

Electrophysiological tests

Following completion of the behavioral tests, the animals were anesthetized with urethane (1.2 g/kg, ip, with supplemental doses of 0.25 g/kg, as needed) and mounted in a stereotaxic instrument. The bone and dura above the left midbrain were removed, a pair of tungsten electrodes (Fred Haer Co., #26-05-3) was lowered by

hydraulic microdrive into the ventral tegmental area (VTA) or the substantia nigra, pars compacta (SNc), and action potentials from single DA neurons were recorded. The recorded signal of each microelectrode was fed into a high impedance headstage connected to a differential amplifier with a high common mode rejection (BAK Instr., #MDA-4) to reduce the signal artifact generated by the electrical stimulation; additional reduction in stimulation artifact was obtained by setting the low- and high-pass filters at 500 Hz and 2 kHz respectively during the delivery of the stimulation. Action potentials were displayed on a storage oscilloscope (Tektronix, #2220), digitized, and stored on a VHS tape for off-line analysis. Action potentials were discriminated from noise, and from the stimulation artifact, using the *Cluster Cutting Module* of the Discovery Software Package (DataWave Technologies, CO, USA); they were identified as action potentials from DA neurons according to the following classical criteria: i) initially positive-going bi- or triphasic action potential with a large second negative segment and a duration longer than 2.5 msec, ii) slow, irregular rate of firing (1-8 Hz) and iii) location within the VTA or the SNc, between 6.8 and 8.4 mm below dura [see 6]. The absence of fixed latency response following delivery of each stimulation pulse was used as the criterion to exclude antidromic activation. Once a DA neuron was identified, its rate of firing was recorded before, during, and after (from -0.4 sec to +1.2 sec) each of 50 trains (1 train/3 sec) of stimulation to the PM. Electrical pulses were produced by a pulse-generator [19] connected to an isolated constant current unit (Neurolog, #NL-800).

For each recorded cell, we studied the effects of four combinations of stimulation parameters on the firing rate. Stimulation parameters were selected from the rate-frequency functions determined in the behavioral tests as illustrated for one animal in Fig. 1. Two stimulation frequencies were selected at the low current intensity (filled circles), one that supported lever pressing « 50 Hz » (reward), and one that failed to support lever pressing « 25 Hz » (no reward). Similarly two stimulation frequencies, one that sustained « 25 Hz » (reward), and one that failed to sustain « 12.5 Hz » (no reward), lever pressing were selected at the high current intensity (empty circles). Combinations of « low current plus 50 Hz » and « high current plus 25 Hz » which both produced near half-maximal rates of lever pressing, were expected to produce equipotent rewarding effects as demonstrated by Malette and Miliareissis [15]. Following completion of the electrophysiological tests, the microelectrodes were lowered so that more than one cell could be recorded per animal.

Histology

At the end of the experiment with each animal, the microelectrodes were lifted out of the brain, the tip of the longer electrode was cut with microscissors and lowered again to the last recording site which was lesioned by passing a direct cathodal current of 100 μ A for 20 sec; this procedure was necessary because of the high impedance of the microelectrode (2-4 M Ω). The stimulation site was lesioned by passing a direct anodal current of 100 μ A for 20 sec. The animal was then transcardially perfused with 0.9% saline and 10% formalin, the brain was removed and stored in 10% formalin. The brains were subsequently sliced in 40 μ m serial

sections, mounted on gelatin-coated glass slides and later stained with a formal-thionin solution. Lesion sites were localized with light microscopic examination. The location of each recorded cell was inferred from the position of the last recorded site marked by the lesion.

Data analysis

Following delivery of 50 trains of stimulation, mean firing rates during 200 msec periods were computed for each cell. Results were then grouped according to stimulation parameters and expressed as percentage of pre-stimulation firing rate (-0.4 to 0 sec). To determine whether a cell was differentially sensitive to rewarding (RW) and non-rewarding (NO-RW) stimulation, a K value was calculated using the following equation:

$$(FR_{rw}/FR_{no-rw})-1$$

where FR_{rw} = % of baseline firing rate recorded during the first half of the train of rewarding stimulation, and FR_{no-rw} = % of baseline firing rate recorded during the first half of the train of non-rewarding stimulation. If the K value was equal to, or larger than, 0.5 at the high current intensity, the cell was considered as differentially sensitive to the stimulation parameters. Statistical significance between different combinations of stimulation parameters was determined with a two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures on time; differences among means were determined with a Newman-Keuls post-hoc test with a 0.05 level of significance. Paired t-tests were used to determine statistical significance of differences between

evoked and pre-stimulation firing rates and the level of significance was set at 0.008 (i.e. 0.05 divided by 6, the number of comparisons).

3. Results

A total of 24 DA cells were recorded in 13 behaviorally-tested animals, and of these, 17 (71%) responded to rewarding stimulation by an increase in firing, 5 (21%) were unresponsive, and 2 (8%) were inhibited; none of these cells was activated antidromically.

Examples of three action potentials (two from excited cells and one from an inhibited cell) recorded from the ventral midbrain are shown in Fig. 2. Note in each one, the initial positive-going phase with an IS/SD break and the large second negative segment: these are typical characteristics of DA action potentials.

Fig. 3 illustrates the total number of action potentials recorded before, during, and after delivery of 50 trains of rewarding stimulation to the PM for two DA cells. As can be seen, the first cell (top panel) responded by an increase in firing rate, an effect that was observed only during the train and that was followed by a complete inhibition lasting more than 0.6 sec. In contrast, the firing rate of the other cell (bottom panel) was not altered during, or after, the delivery of the stimulation.

Of the 17 cells that responded by an increase in firing, 12 responded differentially ($K > 0.5$) to rewarding and non-rewarding stimulation. The firing rates measured

before, during, and after delivery of stimulation at the low and at the high current intensities for these 12 activated cells are shown in Fig. 4; the results are expressed as the percentage of baseline firing rate. At low current (top panel), the ANOVA yielded a significant frequency x time interaction ($F_{5,100} = 3.85$, $P < 0.01$) and the post-hoc test for the first 200 msec showed that the increase produced by rewarding stimulation was significantly greater than that produced by non-rewarding stimulation. Interestingly, delivery of rewarding stimulation produced the strongest effect during the first half of the train (0.0-0.2 sec), and led to significant inhibition between 0.4 and 0.8 sec after the stimulation ($P < 0.05$). A similar pattern of effects was observed at the high current intensity (middle panel). Rewarding stimulation produced much stronger activation than non-rewarding stimulation and the ANOVA yielded a significant effect of frequency (RW versus NO-RW, $F_{1,22} = 13.3$, $P < 0.01$) and a frequency x time interaction ($F_{5,110} = 14.6$, $P < 0.001$). Post-hoc tests revealed that the rewarding stimulation was more effective than non-rewarding stimulation at stimulating DA cells during delivery of the stimulation (from 0 to 0.2 sec and 0.2 to 0.4 sec), and produced a significant inhibition between 0.6 and 1.0 sec after the beginning of the stimulation ($P < 0.05$); again the largest increase in firing was observed during the first-half of the train. Unlike what was seen at the low current, non-rewarding stimulation produced a significant excitatory effect during first half of the train ($P < 0.05$) and did suppress firing in between 0.6 and 0.8 sec.

In BSR studies one can alter the rewarding value of the stimulation by either keeping the current intensity constant and manipulating the stimulation frequency (as above) or by keeping the stimulation frequency constant and manipulating the current

intensity; this is a phenomenon well illustrated in Fig. 1. At 25 Hz, for instance, the animal was reliably lever pressing at high current but not at the low current; and this was the case for all the animals tested in the study. Consequently, we compared the effectiveness of 25 Hz at low (NO-RW) and at high (RW) current intensity (Fig. 4, bottom panel). As observed following manipulation of the stimulation frequencies, rewarding stimulation was much more effective at stimulating DA cell firing during train delivery than non-rewarding stimulation.

To further determine the relation between the rewarding effectiveness of the stimulation and the increase in firing observed in these 12 DA cells, we compared the effect of equipotent stimulation parameters (parameters that yielded near M50 thresholds in the behavioral tests); results are illustrated in Fig. 5. The magnitude of the increase in firing observed during the train of stimulation with the low current and high frequency (50 Hz) on one hand, and with the high current and low frequency (25 Hz) on the other, was similar. Hence, the ANOVA yielded no significant effect of parameters ($F_{1,21} = 0.05$, $P > 0.82$) nor a parameter x time interaction ($F_{5,105} = 0.35$, $P > 0.86$).

Locations of the recorded cells and of the stimulation sites are shown in Fig. 6. Most of the twelve cells that showed a greater sensitivity to rewarding stimulation were localized in the VTA (8 cells, filled triangles) and the others (4 cells) were localized in the SNC. Among the five cells that were excited but not differentially sensitive to rewarding and non-rewarding stimulations (inverse open triangles), two were localized in the VTA and three were localized in the SNC. The four cells that

did not respond to the stimulation (squares) were also localized within the VTA while the two cells that were inhibited (circles) were localized in the SNC. Identified stimulation sites (left panel) were located on the midline in the PM, in the ventral part of central gray and the dorsal raphe nucleus, and in or near the decussation of the superior cerebellar peduncle; in one animal, the stimulation site could not be located.

4. Discussion

This study was aimed at determining whether midbrain DA neurons were trans-synaptically activated by electrical stimulation of reward-relevant sites in the PM. Results obtained show that more than 70% of the 24 neurons recorded responded to rewarding stimulation by an increase in firing and interestingly this effect was observed only during delivery of the train of pulses. Several characteristics of the recorded signals strongly suggest that they were from DA neurons. The shape, the polarity and the duration of the action potentials, as well as the baseline firing rate, were similar to those previously described for DA neurons [6,29]. Moreover, the recorded neurons were located within the VTA and SNC, areas known to contain DA cell bodies [14], and none of the neurons was antidromically activated.

The large proportion of DA neurons that responded to the stimulation by an increase in firing in the present study is in contrast with Kelland et al.'s report of a frequency dependent decrease in SNC DA cell firing following electrical stimulation of the dorsal raphe [13]. Our opposite results could be attributed to differences in parameters of stimulation as Kelland et al. [13] stimulated continuously over a period

of 2 min. More important, however, is the fact that their animals were never tested behaviorally. It is doubtful that the stimulation parameters they used would have had rewarding effects, as animals responding for BSR usually prefer short trains of pulses. In fact, they can easily be trained to perform an operant response to terminate *long trains* of stimulation at a reward-relevant site suggesting that such long trains have aversive effects [26].

An other important aim was to determine whether the activating effect of PM stimulation on DA cell firing was related to the rewarding effectiveness of the stimulation rather than to the strength of either the stimulation frequency or the current intensity alone. To reach this objective, we compared the effectiveness of combinations of frequency and current intensity that sustained near threshold responding and failed to sustain responding for BSR. Several characteristics of the results suggest that, for at least 12 out of the 17 DA neurons that were excited, the evoked increase in firing was proportional to the rewarding effectiveness of the stimulation. For these 12 cells, we found that rewarding stimulation was more effective than non-rewarding stimulation, but more importantly, that was the case when we either kept the current intensity constant and varied the frequency, or kept the stimulation frequency constant and varied the current intensity. This means that the effectiveness of the electrical stimulation at stimulating DA cell firing could be augmented by either increasing the number of times the fixed population of neurons near the electrode tip was stimulated (stimulation frequency), or by increasing the total number of neurons stimulated near the electrode tip (current intensity). Consequently, the magnitude of activation of the DA neurons was not correlated with

the stimulation frequency, nor with the current intensity, alone, but with the combination of both. These electrophysiological results closely match the behavioral results which show that in BSR experiments the rewarding effectiveness of the stimulation can be augmented by either keeping the current intensity constant and increasing the stimulation frequency or by keeping the stimulation frequency constant and increasing the current intensity [8]. The above findings predict that two different combinations of stimulation parameters that produced near reward threshold of responding should be equally effective at stimulating DA cell firing, just like they were found to produce equipotent rewarding effects in a BSR experiment [15]. Hence, the comparison of the two equipotent rewarding combinations of parameters confirmed that hypothesis as they produced an almost equal increase in DA cell firing. The fact that at the low current intensity, the high frequency (50 Hz) was much more effective than the low frequency (25 Hz) (see Fig. 4, top panel) allows us to exclude the possibility that the equal effectiveness of the equipotent combinations of parameters was due to a ceiling effect. The simplest explanation to the present results is that a sub-population of DA neurons were trans-synaptically activated by reward-relevant neurons depolarized near the electrode tip. We cannot totally exclude, however, that the increase in DA cell firing that we measured was due to activation of non-reward relevant neurons located near the electrode tip. But to account for the present findings, such non-reward-relevant neurons would have to have a spatial distribution, a threshold of excitation, that tightly match that of reward-relevant neurons in the PM, and link, just like the reward-relevant neurons do [4], the PM to the ventral midbrain.

The conclusion, based on the present electrophysiological results, that DA neurons are trans-synaptically activated by electrical stimulation applied to reward-relevant sites is consistent with previous studies showing an increase in central DA release during BSR [3,11,20]; the conclusion, however, that this activation is due to direct stimulation of reward-relevant neurons is not supported by the neurochemical results reported by Miliaressis et al. [16]. In their study, Miliaressis et al. measured an increase in extracellular DA levels in the ventral striatum during operant responding for BSR but this effect was not correlated with the rewarding effectiveness of the stimulation; hence they concluded that the increase in DA was unlikely due to activation of reward-relevant neurons near the electrode tip. Several methodological variables may account for the discrepancy between their and our findings. The first and most important difference is that Miliaressis et al. measured extracellular DA levels (the output) while we measured the firing rate (the input). Because DA release is under control of afferent inputs to the cell body, and of local interneurons and/or afferent fibers in contact with DA terminals, measures of firing rate might better reflect the nature (excitatory or inhibitory), and the strength, of an input from the directly activated reward-relevant neurons. Hence, there exists substantial evidence indicating that extrasynaptic levels of DA are not well correlated with DA impulse flow [see 10]. Moreover, our results show that not all DA neurons responded to rewarding stimulation, and that the increase in firing observed in those presumed to be reward-relevant occurred only during the short stimulation period. This raises the possibility that the area of the nucleus accumbens sampled by Miliaressis et al. was devoid of, or contained few, reward-relevant DA terminals, or, more likely, that the temporal resolution of the microdialysis technique employed (1 sample/h) was

inadequate to detect the *phasic* changes in synaptic DA produced by each train of electrical stimulation. Second, our electrophysiological studies were obtained under urethane anesthesia with forced stimulation delivered at a rate of 1 train/3 sec while Miliareassis et al.'s measures of DA were obtained during operant responding for reward. This point is important because Peck and Vanderwolf [22] have shown that the excitation threshold of some neural elements in the medial PM is increased by urethane. But assuming that the sensitivity of the directly stimulated neurons in this study was similarly altered by urethane, it would suggest then that the magnitude of the increase in firing we measured would have been even larger had we recorded from non-anesthetized animals. While urethane does not alter the conduction velocity of DA axons, hence the excitation threshold, it increases autoreceptor sensitivity [12]. We cannot exclude the possibility, however, that the anesthetic agent contributed to limiting the increase in firing produced by rewarding electrical stimulation by increasing sensitivity of the negative feedback inputs to DA cell bodies. Interestingly, the stimulatory effect on DA cell firing occurred only during the train of stimulation, an effect followed by a post-stimulation depression. Furthermore, the magnitude of the increase in firing declined during the second half of the train. This could be due to the use of an isolated constant-current unit that led to accumulation of charge at the tip of the stimulation electrode, hence reducing the effectiveness of the pulses arriving late in the train. We found, however, a very weak correlation between the total charge (current * number of pulses) and the magnitude of this effect ($R^2 = 0.10$). A more likely explanation is that the increase in firing during the second half of the train was attenuated by the activation of cell body

autoreceptors following release of endogenous DA, a phenomenon that may also, at least in part, account for the post-stimulation depression.

Identification and functional characterization of the neural substrate(s) involved in reward is essential for a better understanding of the neural mechanisms involved in normal and abnormal appetitive behaviors. The present results constitute a step forward in that direction by providing evidence that a subset of DA neurons are trans-synaptically activated by reward-relevant neurons located in the PM, and by showing that these DA neurons integrate the reward signal. The histological results suggest that those DA neurons sensitive to reward are located in the VTA as well as in the SNC, a finding consistent with previous studies performed in primates [18]. Fig. 7 illustrates a model that may account for the present results and particularly for the integration effect. It is assumed that i) the first-stage reward axons are evenly distributed around the electrode tip, ii) that an increase in current intensity results in an increase in the number of axons directly stimulated, and that iii) each axon converges towards DA neurons. Because the relevant variable is the total number of action potentials initiated near the electrode tip, the « low current and high frequency combination (50 Hz, top schema) » is expected to be as effective as the « high current and low frequency combination (25 Hz, bottom schema) »; hence at low frequency (25 Hz) the total number of action potentials initiated near the electrode tip should be the same as at high frequency (50 Hz) because the number of neurons stimulated is doubled. This model is similar to the one proposed by Gallistel et al. [8] to account for linear current-frequency functions obtained in BSR studies. It rests on the same assumptions which are i) each action potential as the same effectiveness and ii) the

second, or later, stage (here the DA neurons) integrates the spatial and temporal characteristics of the reward signal, i.e. the volley of action potentials initiated near the electrode tip. This model proposes that a subset of DA neurons constitute an important serial component of the reward-relevant circuit, providing a simple explanation for the rewarding effects produced by ventral midbrain microinjections of substances that increase DA impulse flow, such as opiates [5], and neurotensin [9]. It is consistent with reports that i) under particular stimulation conditions (i.e. small electrode tip), MFB DA axons directly contribute (are part of the first stage reward-relevant axons) to BSR [see 34] and ii) presentation of appetitive stimuli to freely moving animals produces a phasic increase in firing in a subpopulation of midbrain DA neurons [28].

References

1. Anderson, R.M., Fatigati, D.M. and Rompré, P.-P., Estimates of the axonal absolute refractory period of midbrain dopamine neurons: Their relevance to brain stimulation reward, *Brain Res.*, 718 (1996) 83-88.
2. Bielajew, C. and Shizgal, P., Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle, *J. Neurosci.*, 6 (1986) 919-929.
3. Blaha, C.D. and Phillips, A.G., Application of in vivo electrochemistry to the measurement of changes of dopamine release during intracranial self-stimulation, *J. Neurosci. Methods*, 34(1990) 125-133.
4. Boye, S.M. and Rompré, P.-P., Mesencephalic substrate of reward: Axonal connections, *J. Neurosci.*, 16(1996) 3511-3520.
5. Bozarth, M.A. and Wise, R.A., Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats, *Life Sci.*, 28 (1981) 551-555.
6. Bunney, B.S. and Grace, A.A., Acute and chronic haloperidol treatment: Comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity, *Life Sci.*, 23 (1978) 1715-1718.

7. Gallistel, C.R., The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation, *Behav. Brain Res.*, 20 (1986) 313-321.
8. Gallistel, CR., Shizgal P. and Yeomans J., A portrait of the substrate for self-stimulation, *Psychol. Rev.*, 88 (1981) 228-273.
9. Glimcher, P.W., Giovino, A.A. and Hoebel, B.G., Neurotensin self-injection in the ventral tegmental area, *Brain Res.*, 403 (1987) 147-150.
10. Grace, A.A., The tonic/model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function, *Drug Alcohol Depend.*, 37 (1995) 111-129.
11. Gratton, A., Hoffer, B.J. and Gerhardt, G.A., Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: an in vivo electrochemical study, *Brain Res. Bull.*, 21(1988) 319-324.
12. Kelland M.D., Chiodo, L.A. and Freeman, A.S., Anesthetic influences on the basal activity and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons, *Synapse*, 6 (1990) 207-209.
13. Kelland, M.D., Freeman, A.S. and Chiodo, L.A., Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253 (1990) 803-811.

14. Lindvall, O. and Björlund, A., The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxilic acid fluorescence method, *Acta Physiol. Scand. (Suppl)*, 412 (1974) 1-48.
15. Malette, J. and Miliareissis, E., The notion of response invariance in trade-off studies of self-stimulation, *Behav. Brain Res.*, 40 (1990) 45-51.
16. Miliareissis E., Emond, C. and Merali Z., Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis, *Behav. Brain Res.*, 46 (1991) 43-48.
17. Miliareissis E., Malette, J. and Coulombe, D., The effects of pimozone on the reinforcing efficacy of ventral grey stimulation in the rat, *Behav. Brain Res.*, 21 (1986) 95-100.
18. Mirenowicz, J. and Schultz, W., Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli, *Nature*, 379 (1996) 449-451.
19. Mundl, W.J., A constant-current stimulator, *Physiol. Behav.*, 24 (1980) 991-993.
20. Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., Miura, H. and Nagatsu, T., Increase dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by

intracranial self-stimulation of the medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis, *Brain res.*, 495(1989) 178-181.

21. Paxinos, G. and Watson, C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic, New York, 1986.
22. Peck, B.K. and Vanderwolf, C.H., Effects of raphe stimulation on hippocampal neocortical activity and behaviour, *Brain Res.*, 568 (1991) 244-252.
23. Peyron, C., Luppi, P.-H., Kitahama, K., Fort, P., Mermann, D.M. and Jouvet, M., Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus, *Neuroreport*, 6(1995) 2527-2531.
24. Rompré P.-P. and Gratton, A., Mesencephalic microinjections of neurotensin-(1-13) and its C-terminal fragment, neurotensin-(8-13), potentiate brain stimulation reward, *Brain Res.*, 616 (1993) 154-162.
25. Rompré, P.-P. and Miliareisis, E., Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation, *Brain Res.*, 359(1985) 246-259.
26. Shizgal, P., and Matthews, G., Electrical stimulation of the rat diencephalon: differential effects of interrupted stimulation on on- and off-responding, *Brain Res.*, 129 (1997) 319-333.

27. Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R. and Yeomans, J.S., Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 94 (1980) 227-237.
28. Schultz, W., Apicella, P. and Ljungberg, T., Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task, *J. Neurosci.*, 13 (1993) 900-13.
29. Wang, R.Y., Dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area. I. Identification and characterization, *Brain Res. Rev.*, 3 (1981) 123-140.
30. Wise, R.A., Intracranial self-stimulation: mapping against the lateral boundaries of the dopaminergic cells of the substantia nigra, *Brain Res.*, 213 (1981) 190-194.
31. Wise, R.A., Opiate reward: Sites and substrates, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13 (1989) 129-133.
32. Wise, R.A., Addictive drugs and brain stimulation reward, *Ann. Rev. Neurosci.*, 19 (1996) 319-340.
33. Wise, R.A. and Rompré, P.-P., Brain dopamine and reward, *Ann. Rev. Psychol.*, 40 (1989) 191-225.

34. Yeomans, J.S., Two substrates for Medial Forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 13 (1989) 91-98.

35. Yeomans, J.S., Maidment, N.T. and Bunney, B.S., Excitability properties of medial forebrain bundle axons of A9 and A10 dopamine cells, *Brain Res.*, 450 (1988) 86-93.

Figure legends

Fig. 1. Functions relating the rate of lever presses to the stimulation frequency in log (x-axis) obtained from one animal at a low (filled circles) and a high (empty circles) current intensities. The different combinations of stimulation parameters used in the electrophysiological tests that supported (reward), or failed to support (no-reward), responding are indicated below the abscissa. The double arrow within the graph indicates the difference in responding at 25 Hz when the current was changed from low to high intensity. See text for details.

Fig. 2. Illustration of the action potentials recorded from three different dopamine neurons. Calibration bar: 2 msec, positive polarity upward.

Fig. 3. Representative peri-event time histogram (PETH) for two DA cells, one that responded to rewarding stimulation (horizontal bar) by an increase in firing (top panel) and one that was unresponsive (bottom panel). Each 10 s bin represents the total number of action potentials recorded before, during (horizontal bar), and after delivery of 50 trains of stimulation (1 train/3 sec) at parameters that sustained near threshold responding for reward.

Fig. 4. Mean (\pm s.e.m.) changes in firing rate (expressed as the percentage of pre-stimulation firing rate) following delivery of 50 trains of stimulation at parameters that sustained near threshold responding (RW), and failed to sustain responding (NO-RW), for reward. Top and middle panels illustrate the results obtained at low

and high current intensities respectively. The bottom panel compares the results obtained with rewarding (high current, RW) and non-rewarding (low current, NO-RW) stimulation when the stimulation frequency was fixed at 25 Hz. The horizontal bar in each panel marks the duration of the stimulation; the asterisks, the crosses and the number sign indicate a statistically significant difference between RW and NO-RW, the first and the second half of the train and pre-stimulation firing rate respectively ($***P < 0.001$, $**P < 0.01$, $+++P < 0.001$, $\#P < 0.008$). Mean (\pm S.D.) pre-stimulation firing rate (in Hz) were: top panel: NO-RW, 4.3 ± 2.5 , RW, 3.3 ± 1.8 ; middle panel: NO-RW, 4.5 ± 0.6 , RW, 3.8 ± 1.9 .

Fig. 5. Mean (\pm s.e.m.) changes in firing rate (expressed as the percentage of pre-stimulation firing rate) recorded before, during and after delivery of 50 trains of stimulation at parameters that each sustained near threshold levels of responding for reward (equipotent rewarding parameters). The horizontal bar marks the duration of the stimulation. See Fig. 4 for comparisons with pre-stimulation firing rate.

Fig. 6. Locations of the recorded cells (right panel) and of the stimulation sites (circles) for each tested rat on drawings from Paxinos and Watson's atlas of the rat brain [21]. Right panel: Although symbols are shown on both sides all cells were located in the same (left) hemisphere. Symbols are: filled triangles, cells that increased firing and responded differentially to rewarding and non-rewarding stimulation; open inverse triangles, cells that increased firing but did not respond differentially to reward and non-rewarding stimulation; filled squares, cells that did

not respond to the stimulation; filled circles, cells that were inhibited. Right and left panels: Numbers refer to the distance in mm from bregma. Abbreviations: A, aqueduct of Sylvius; CG, central gray; if, interfascicular nucleus; ip, interpeduncular nucleus; ml, medial lemniscus; scp, superior cerebellar peduncle; snr, substantia nigra, pars reticulata; vta, ventral tegmental area.

Fig. 7. A model illustrating a hypothetical neural arrangement that may account for the functional linkage revealed in the present study between first stage reward-relevant axons in the posterior mesencephalon and midbrain DA neurons. See text for details.

Figure 1

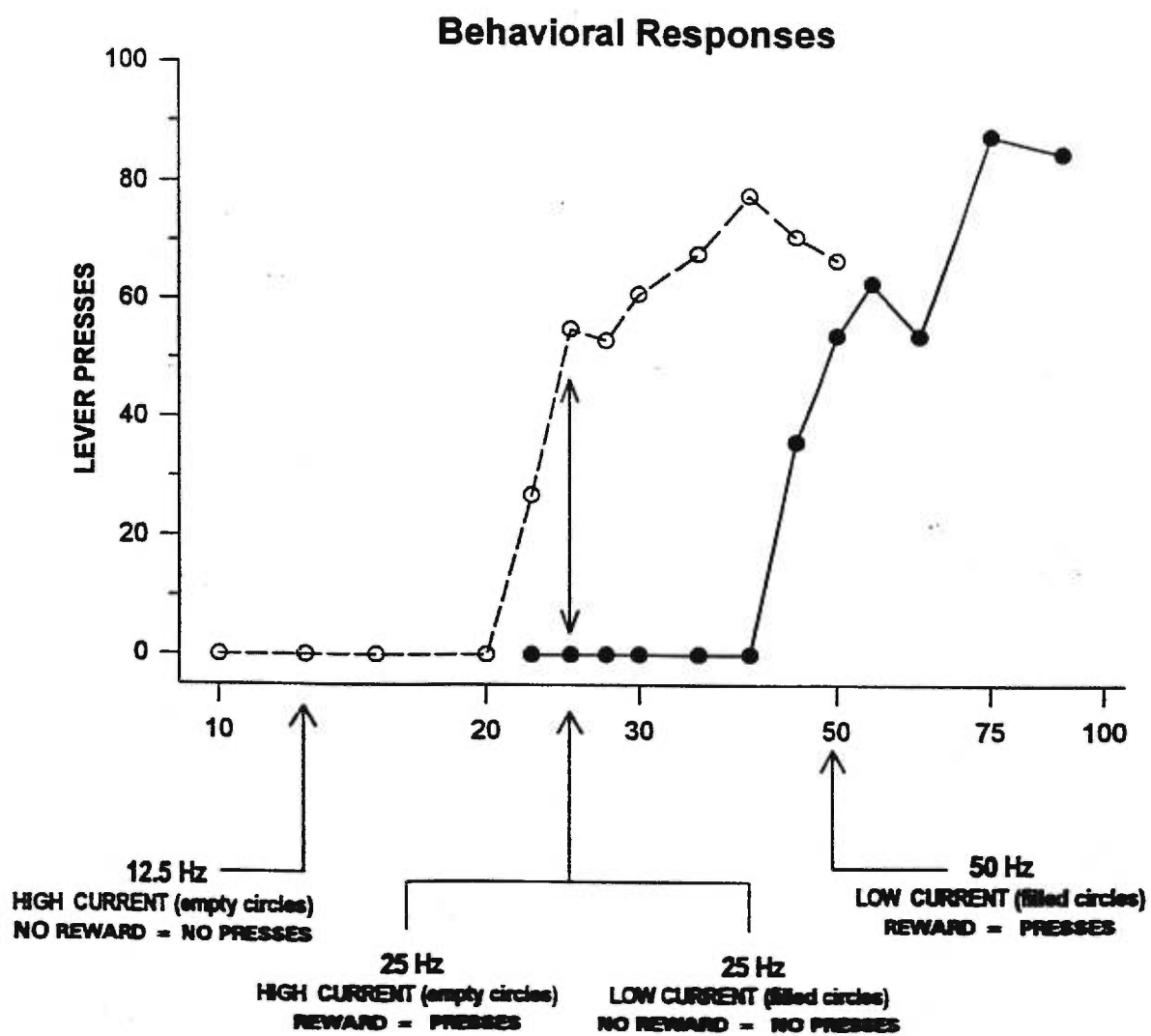


Figure 2

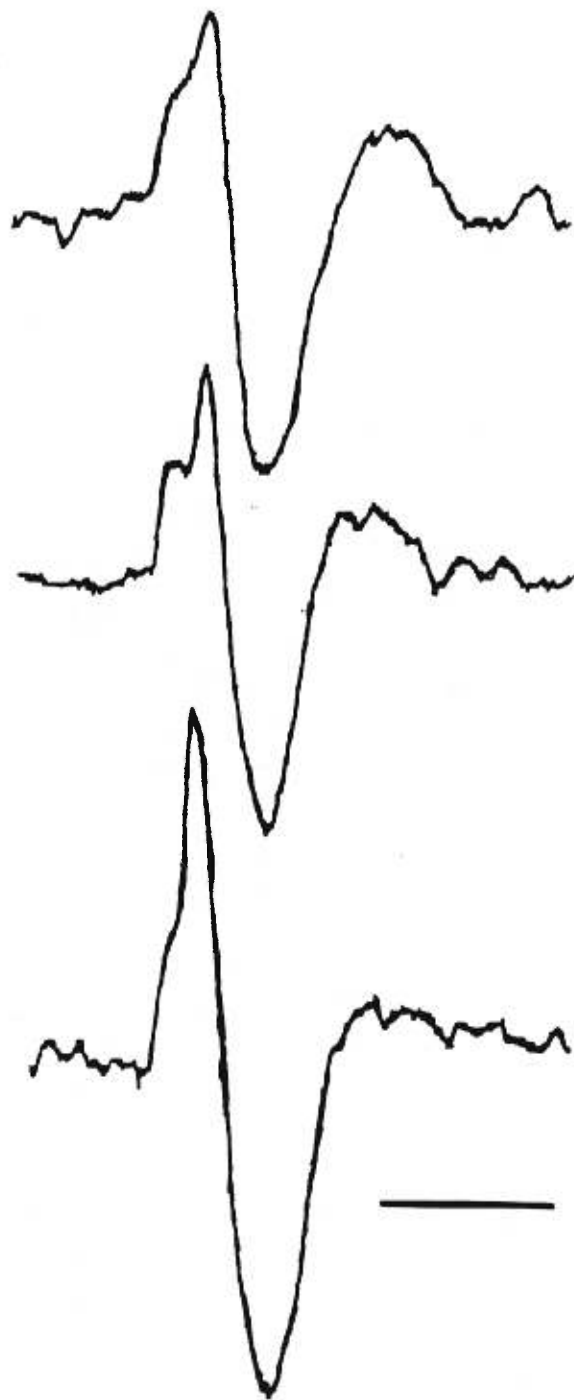


Figure 3

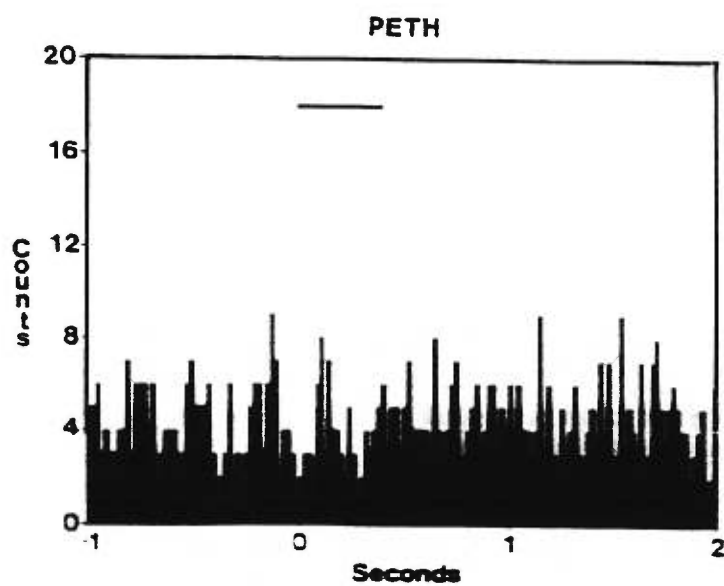
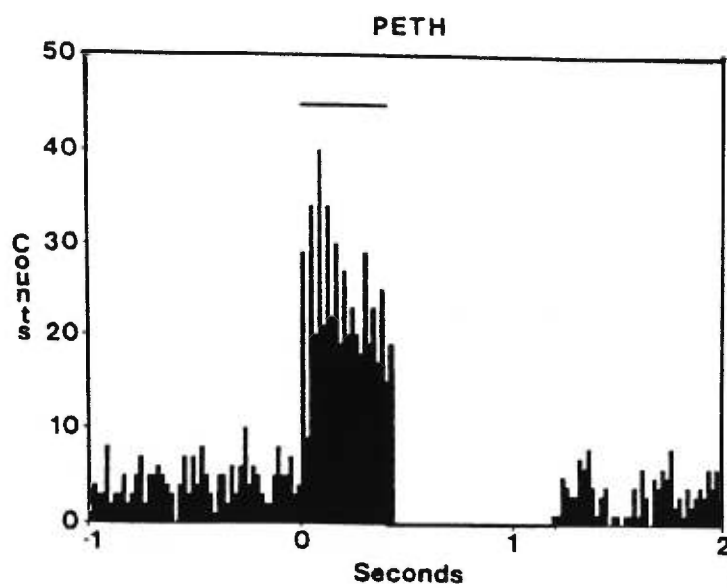


Figure 4

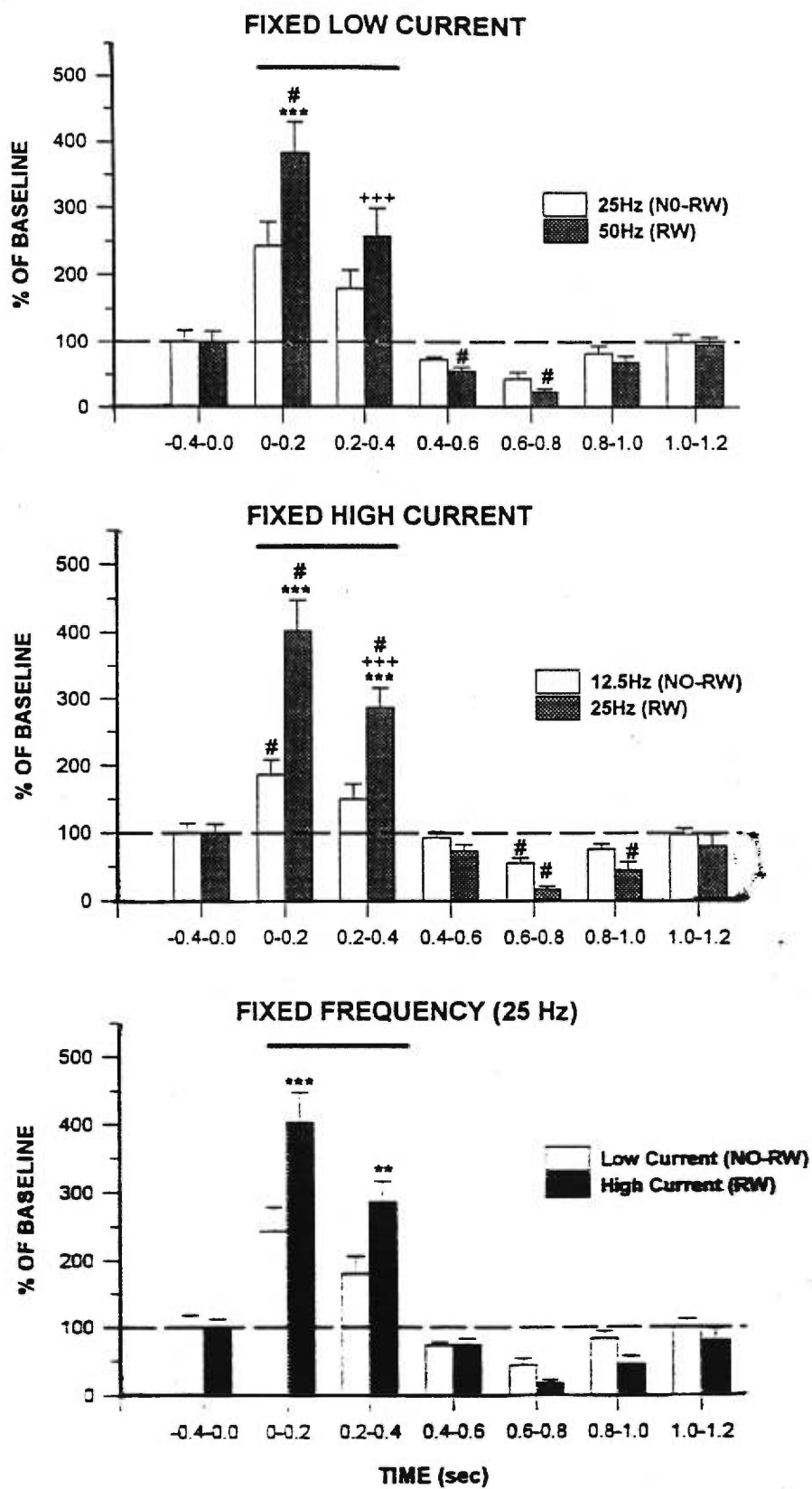


Figure 5

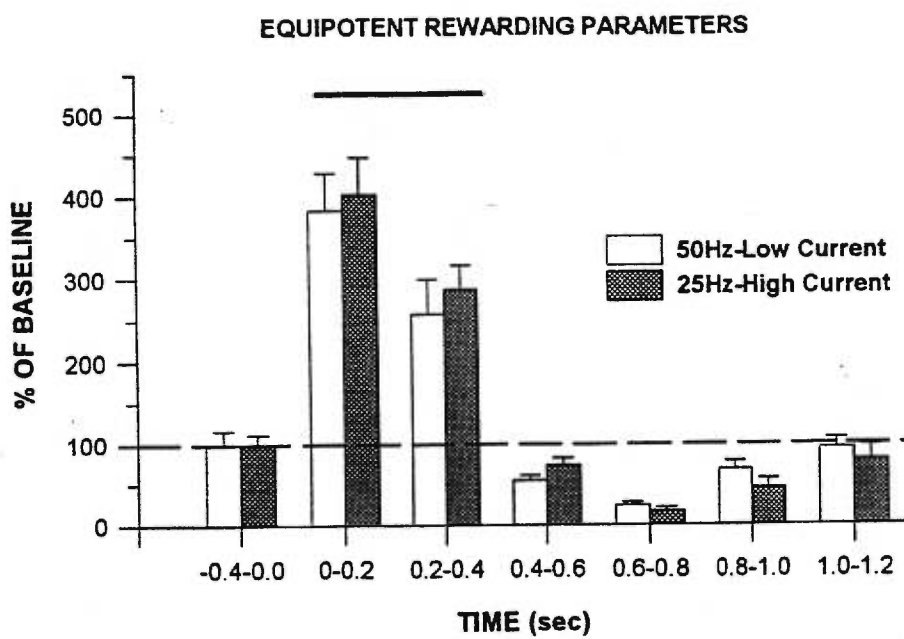


Figure 6

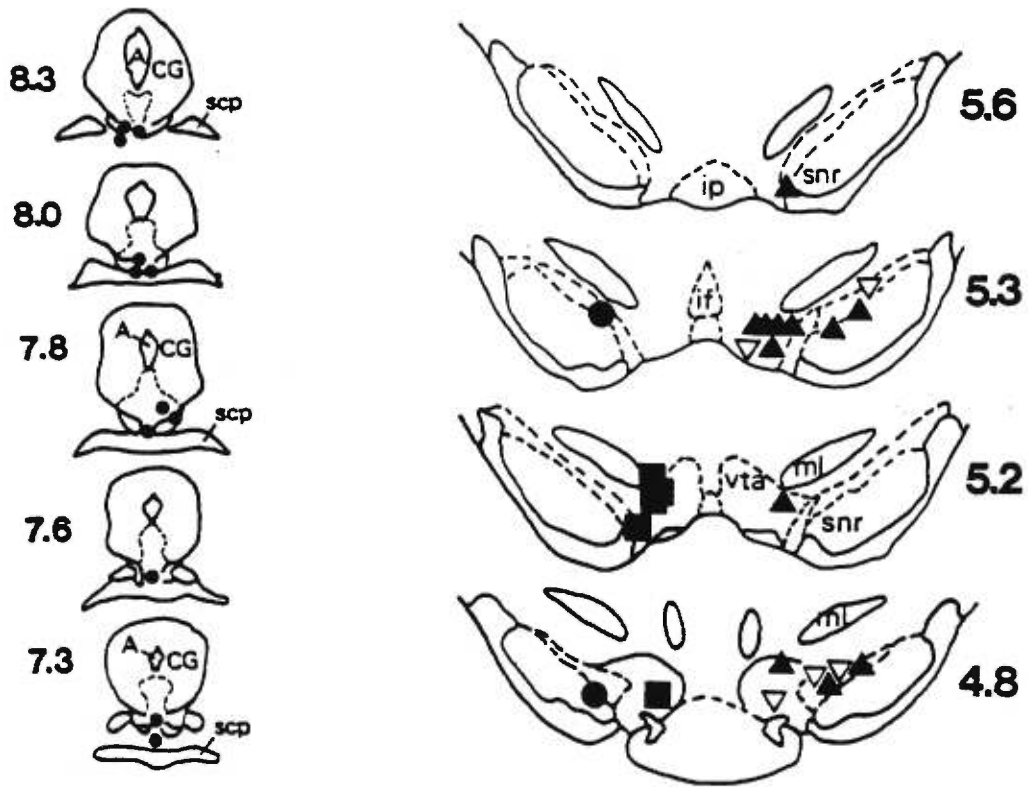
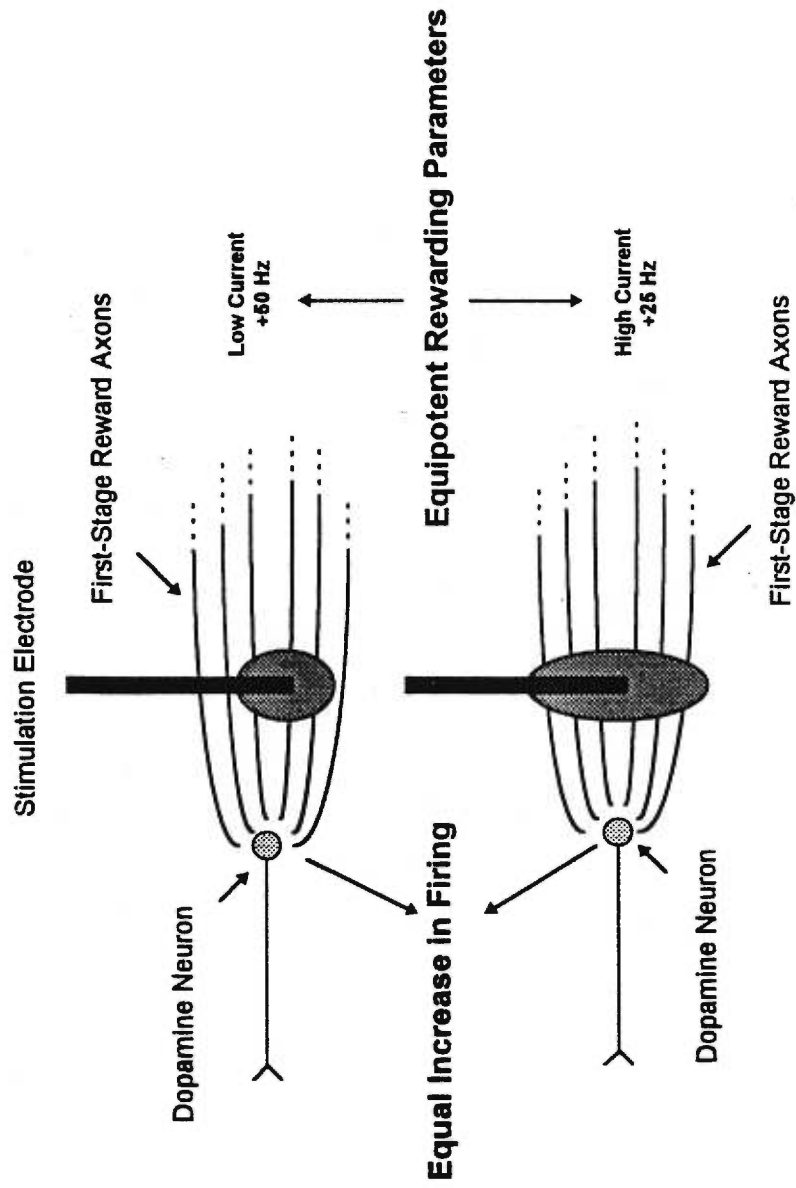


Figure 7



3. Conclusion

3.1 L'activation des cellules dopaminergiques de la SNC et l'ATV

L'objectif premier de cette étude était de déterminer si les cellules dopaminergiques dans le mésencéphale ventral étaient activées par la stimulation renforçante du mésencéphale postéro-médian. Pour ce faire, le taux de décharge des cellules dopaminergiques dans l'ATV et le SNC a été enregistré chez 13 rats entraînés à s'autoadministrer une stimulation électrique dans le mésencéphale postéro-médian, et cela, avant, pendant et après l'administration de 50 stimulations renforçantes. Les résultats révèlent que 1) le taux de décharge de 19 des 24 cellules enregistrées a été altéré par l'administration de stimulations électriques, 2) que 17 des 22 cellules sensibles ont montré une augmentation du taux de décharge.

Une cellule nerveuse peut être excitée soit par une activation dite « antidromique » ou dite « orthodromique ». Lors de l'activation antidromique, la cellule est excitée par des potentiels d'action qui originent de son axone; par contre, lors de l'activation orthodromique, la cellule est excitée par des potentiels d'action qui originent d'un neurone efférent qui établit un lien synaptique avec la cellule en question. Plusieurs paramètres permettent de distinguer l'activation antidromique de l'activation orthodromique. La probabilité d'apparition d'une réponse de la cellule à la stimulation antidromique est très près de 100% ce qui n'est pas le cas lors de la stimulation orthodromique; de plus, la latence de la réponse antidromique est généralement très stable contrairement à la latence de la réponse orthodromique. Ces différences sont attribuables à la nature synaptique de l'activation orthodromique,

qui met à contribution plusieurs facteurs ayant un délai de réponse variable. La question se pose donc de savoir si l'augmentation du taux de décharge des cellules dopaminergiques observée dans notre étude était due à une activation anti- ou orthodromique. Certaines observations suggèrent que la réponse des cellules était due à une activation orthodromique. Ainsi, la latence de la réponse des cellules dopaminergiques était fort variable tel que nous pouvons le constater à la figure 3; dans le cas contraire on aurait observé une série de pointe d'excitation dont le nombre et le délai d'apparition correspondraient au nombre de pulsions à l'intérieur de la salve de stimulation. De même, la probabilité d'apparition d'un potentiel d'action était largement inférieure à l'unité tel qu'attendu dans la cas d'une stimulation orthodromique. La nature orthodromique de la réponse des cellules dopaminergiques est en accord avec les données anatomiques montrant que très peu de cellules dopaminergiques projettent directement vers le mésencéphale postéro-médian (Peyron et col., 1995). Ces observations suggèrent donc que la stimulation électrique du mésencéphale postéro-médian produit une activation trans-synaptique de certaines cellules dopaminergiques dans le SNC et l'ATV.

Le patron de réponses des cellules dopaminergiques à la stimulation du mésencéphale postéro-médian mérite d'être discuté. En effet, on a pu observé que pendant l'administration de la salve, l'amplitude de la réponse d'excitation était maximale dans la première moitié de la salve, soit dans le premier 200 msec. De plus, la phase d'excitation était suivie d'une période de forte inhibition d'une durée de 600 à 800 msec. Le patron de réponses observé pendant la stimulation soulève deux hypothèses. La première hypothèse est que l'utilisation d'une unité « isolée » de

courant-constant a entraîné une accumulation de charges à la pointe de l'électrode ce qui aurait eu pour conséquence une diminution de l'efficacité (augmentation du seuil d'activation des fibres à la pointe de l'électrode) de la stimulation en fin de salves (série de pulsions). Cette première hypothèse peut être écartée puisque la charge totale de la stimulation (courant x nombre de pulsions) et l'amplitude de l'inhibition dans la deuxième moitié de la stimulation étaient très faiblement corrélées ($R^2 = 0.10$). La deuxième hypothèse est la mise à contribution des autorécepteurs somatodendritiques. Il est en effet connu que les cellules dopaminergiques possèdent des autorécepteurs qui agissent comme un système de rétroaction négatif dans le contrôle du taux de décharge (Aghajanian et Bunney, 1974); or on peut s'attendre à ce que l'activation des autorécepteurs limitent l'activation des cellules dopaminergiques, un phénomène qui, étant donné sa nature synaptique, devrait apparaître tardivement après le début de la stimulation. Cette hypothèse pourrait être facilement vérifiée en faisant une étude comparative du patron de réponse des cellules dopaminergiques en présence ou non d'un antagoniste dopaminergique de type D2, (famille de récepteurs dopaminergiques auquel appartiennent les autorécepteurs) tel que le pimozide ou le sulpiride. Il est également possible que le phénomène d'inhibition observé immédiatement après la salve soit attribuable à l'activation des autorécepteurs somato-dendritiques. On ne peut toutefois pas écarter l'hypothèse d'une contribution d'un neurotransmetteur inhibiteur des fonctions dopaminergiques tel que l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) ou la sérotonine (5-HT) (voir Johnson et North, 1992).

L'augmentation du taux de décharge des cellules dopaminergiques observée dans la présente étude est en contradiction avec les résultats rapportés par Kelland et col. (1990a). En effet, ces auteurs ont rapporté une inhibition prononcée des cellules dopaminergiques dans le SNC produite par la stimulation électrique du raphé dorsal, un noyau localisé dans le mésencéphale postéro-médian. De plus, il n'ont rapporté aucune cellule excitée par la stimulation de cette région. Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par des différences méthodologiques. Par exemple, la fréquence de stimulation utilisée dans l'étude de Kelland et col., 1990a était nettement inférieure (maximum 10 hz) à celle utilisée dans la présente étude (minimum 25 hz). De plus, Kelland et col ont stimulé au cours d'une période continue de 2 minutes alors que dans la présente étude nous avons utilisé des salves de courte durée (400 ms). Il est peu probable que le patron de stimulation utilisé par Kelland et col. ait eu une propriété renforçante. En effet, il est connu que les animaux apprennent facilement à appuyer sur un levier pour arrêter les stimulations de longues durées (Shizgal et Matthews, 1997). Il n'est toutefois pas impossible que la stimulation de Kelland ait excitée les cellules dopaminergiques au début de la salve, un phénomène masqué par l'inhibition causée par les autorécepteurs (vers la fin de la salve). Il s'avère donc difficile de comparer les résultats des deux études étant donné ces différences méthodologiques.

Une autre condition expérimentale ayant pu altérer les résultats de la présente étude est l'utilisation de l'uréthane comme agent anesthésique. Peck et Wanderwolf (1991), par exemple, ont démontré que l'uréthane augmente le seuil d'excitation de certains éléments nerveux du mésencéphale postéro-médian. En supposant que les

fibres du renforcement mises à contribution dans la présente étude en soient pareillement affectées, on peut émettre l'hypothèse que l'amplitude des réponses d'excitation observée en est été atténuée. De plus, l'uréthane sensibilise également les autorécepteurs dopaminergiques supportant davantage l'hypothèse que l'amplitude de la réponse d'excitation a été limitée par l'utilisation de cet agent anesthésique (Kelland et col., 1990b). Ces observations suggèrent que l'utilisation de l'uréthane a pu altéré la nature quantitative (ampleur de la réponse d'excitation ou d'inhibition) de résultats mais non la nature qualitative (excitation versus inhibition).

3.2 Est-ce que la réponse d'excitation des cellules dopaminergiques est due à la nature renforçante de la stimulation?

Un second objectif consistait à déterminer si l'activation des cellules dopaminergiques étaient due à la nature renforçante de la stimulation électrique. Pour atteindre cet objectif, nous avons comparé l'efficacité de plusieurs combinaisons de paramètres de stimulation : la stimulation dite « renforçante », la stimulation dite « non-renforçante » et des stimulations iso-renforçantes. La stimulation était considérée non renforçante lorsque la combinaison de paramètres n'induisait pas de réponse opérante lors du test comportemental; la stimulation était considérée renforçante lorsque la combinaison de paramètres induisait un taux de réponses opérantes égal à 50% du taux maximal de réponse. Les stimulations iso-renforçantes étaient des combinaisons différentes de paramètres qui induisait un taux de réponses égal à 50% du maximum. Selon les travaux de Malette et Miliareisis (1990), les animaux entraînés à s'autostimuler ne montre pas de préférence pour des

combinaisons de paramètres qui induisent un niveau égal de réponses opérantes de là l'inférence de stimulations iso-renforçantes. Le postulat de base est donc que pour chaque animal, l'amplitude de la réponse d'excitation des cellules dopaminergiques est fonction de la nature renforçante de la stimulation et non de la charge totale de stimulation administrée dans le mésencéphale postéro-médian.

Dans un premier temps, nous avons déterminé si certaines cellules répondaient différemment aux stimulations renforçantes et non-renforçantes. Le critère différentielle a été établie à 50% tel que déterminé par la valeur de K (voir chapitre 2). Douze des 17 cellules activées ont répondu différemment, présentant une réponse d'excitation beaucoup plus grande à la stimulation renforçante qu'à la stimulation non-renforçante, et ceci, indépendamment du paramètre varié (Figure 4, graphique du haut et du milieu, ou Figure 4, graphique du bas). La réponse de ces douze cellules est donc conforme au postulat établi précédemment, soit une sensibilité à la nature renforçante de la stimulation. Il demeure toutefois que les paramètres renforçants sont toujours plus chargés, ou plus puissants, que les paramètres non-renforçants et que l'effet différentielle observé peut être attribuable à la différence de charge. On peut déjà inférer que ce n'est pas toujours le cas puisque que pour 5 des cellules activées, l'amplitude de la réponse aux paramètres renforçants n'était pas différente de celle observée aux paramètres non-renforçants; elle était en fait presque égale.

Une deuxième condition requise par le postulat est que la réponse d'excitation des cellules dopaminergiques ne devrait pas être différente lorsque les paramètres de

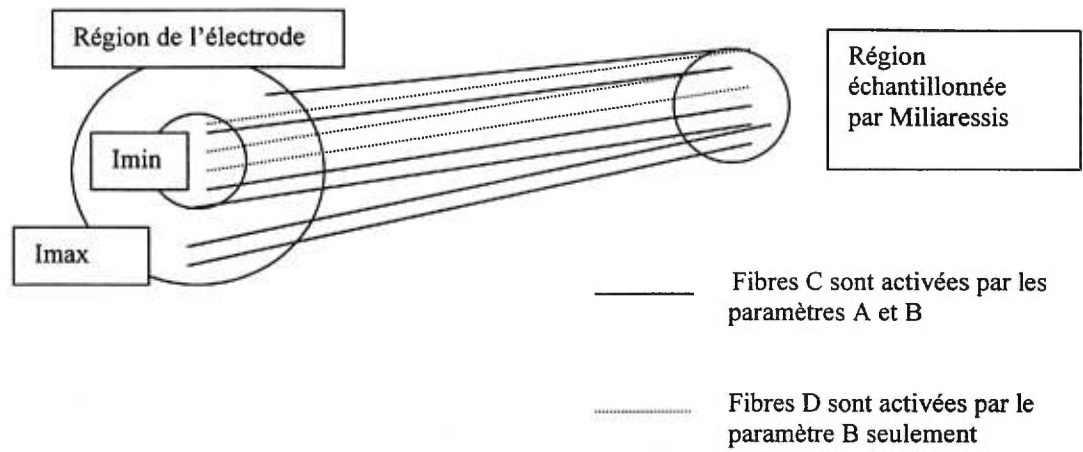
la stimulation ont une valeur iso-renforçante. C'est pourquoi, nous avons comparé l'efficacité de deux combinaisons de paramètres iso-renforçants, soit une faible fréquence et une intensité élevée et une forte fréquence et une intensité faible. Les résultats montrent que l'amplitude de la réponse d'excitation à ces combinaisons de paramètres iso-renforçants n'est pas différente (Figure 5), ce qui est en accord avec le postulat déjà énoncé. Les résultats suggèrent donc que la réponse d'excitation des cellules dopaminergiques est due à l'activation directe de fibres de renforcement dans le mésencéphale ventro-médian (ATV et SNC).

Il n'existe qu'une seule étude ayant utilisé la méthode psychophysique afin de déterminer le rôle des neurones dopaminergiques dans le renforcement positif, soit celle de Miliaressis et col. (1991). Au moyen de la technique de microdialyse *in vivo*, ils ont mesuré la concentration extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens pendant l'administration de différentes combinaisons de paramètres de stimulation iso-renforçant. Leurs résultats neurochimiques vont à l'encontre des résultats que nous avons observés au moyen de la technique d'enregistrement électrophysiologique puisqu'ils n'ont pu établir une corrélation significative entre la nature renforçante de la stimulation et la concentration de dopamine.

Pour tenter de comprendre les conclusions différentes, nous avons élaboré certaines hypothèses pouvant rendre compte des résultats obtenus par Miliaressis et col. (voir les schémas à la figure 8). Avant d'élaborer ces hypothèses, il est important de mentionner que lors de l'expérience de Miliaressis et col., les paramètres de stimulation manipulés étaient la durée et l'intensité des pulsions électriques alors que

Figure 8

Hypothèse 1



Cas 1.1 Si C et D font des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Cas 1.2 Si seulement C fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques

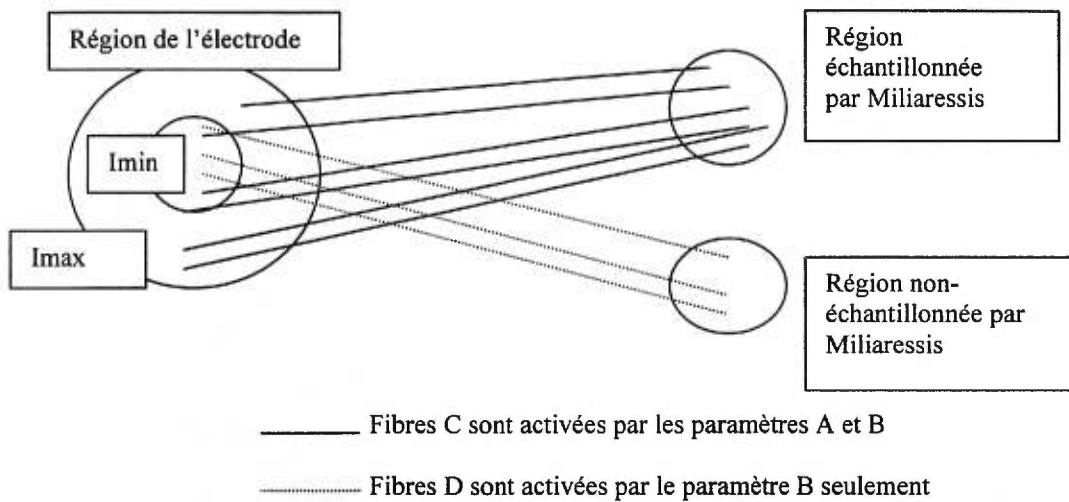


Cas 1.3 Si seulement D fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Figure 8 (suite 1)

Hypothèse 2



Cas 2.1 Si C et D font des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Cas 2.2 Si seulement C fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques

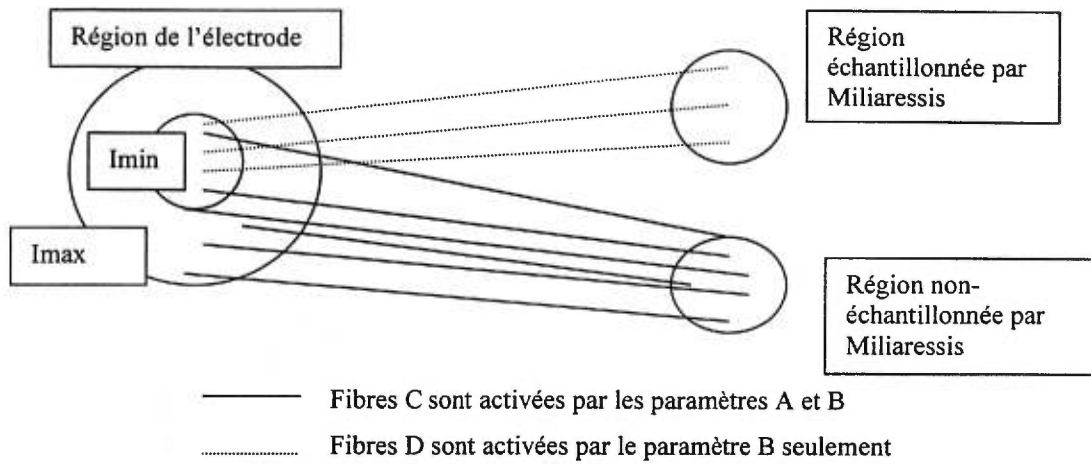


Cas 2.3 Si seulement D fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Figure 8 (suite 2)

Hypothèse 3



Cas 3.1 Si C et D fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Cas 3.2 Si seulement C fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Cas 3.3 Si seulement D fait des synapses excitatrices avec des fibres dopaminergiques



Figure 8. Illustration de résultats hypothétiques obtenues lors d'une expérience similaire à celle de Miliareisis et col. (1991) et qui tient compte de la distribution et de la nature des fibres directement stimulées (FDS) dans l'ATV et l'hypothalamus latéral. La combinaison des paramètres A et B produisent un effet iso-renforçant. En « A » l'intensité de stimulation est élevée et la durée de chaque pulsion est courte. En « B » l'intensité de la stimulation est faible et la durée de chaque pulsion est longue. Les fibres C (lignes pleines) sont excitées par la combinaison de paramètres A (voir figure Y). Les fibres D (lignes pointillées) sont excitées par la combinaison de paramètres A et B (voir figure 9). Les tableaux des paramètres iso-renforçants ont été établis à partir du nombre de FDS dopaminergique innervant la région échantillonnée par Miliareisis. Pour chacun des cas découlant des hypothèses proposées, il y a un graphique hypothétique similaire à celui présenté dans l'article de Miliareisis et col. (1991). Sur les tableaux, l'effet sur la neurotransmission dopaminergique du paramètre A est représenté par les valeurs minimales de l'axe des X et le paramètre B par les valeurs maximales de l'axe des X. Les valeurs moyennes de l'axe des X sont des paramètres équipotents à A et B mais dont la durée de la pulsion est entre celle des paramètres A et B. L'axe des ordonnées est le pourcentage d'augmentation de dopamine dans la région échantillonnée par la sonde de microdialyse. Dans le but de simplifier les tableaux, aucune synapse n'a été représentée. Toutefois conformément avec l'article de Miliareisis et col. (1991), les hypothèses proposées par la figure 8 impliquent une synapse entre les FDS et les fibres dopaminergiques innervant la région échantillonnée par Miliareisis.

Figure 9

Intensité de la stimulation

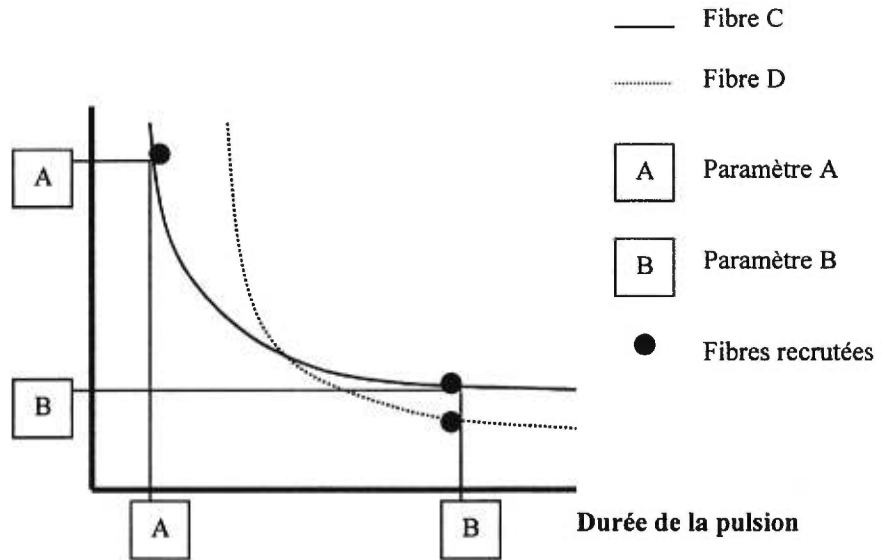


Figure 9. Graphique de la relation entre la durée de la pulsion et l'intensité de la stimulation nécessaire pour activer deux fibres de chronaxies différentes. Ce graphique permettra de mieux comprendre la figure 8. Les lignes pointillées représente les données pour une fibre (fibre D dans la figure 8) de longue chronaxie. La ligne pleine représente les données pour une fibre (fibre C dans la figure 8) de courte chronaxie. Le graphique montre que lors du paramètre « A » (intensité élevée et courte durée de pulsion), seules les fibres C sont excitées par la stimulation. Lors du paramètre « B » (intensité faible et longue durée du pulsion), les fibres C et D sont excitées par la stimulation. Les points noirs indiquent lorsqu'une fibre est recrutée par un paramètre.

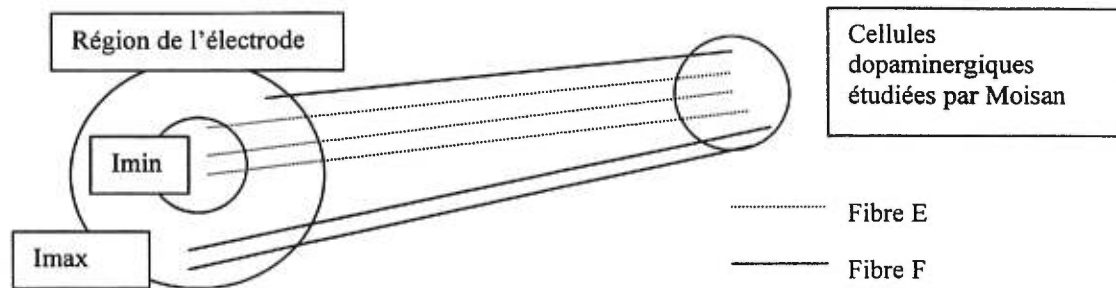
dans notre expérience les paramètres de stimulation manipulés étaient l'intensité et la fréquence des pulsions électriques. De plus, nous avons utilisé plusieurs prémisses pour construire nos modèles représentés par la figure 8. La première prémisses de ces modèles est que l'intensité de la stimulation affecte le recrutement des fibres directement stimulées (FDS) selon leurs distances par rapport à l'électrode. La deuxième prémisses est que la durée de la stimulation affecte le recrutement des FDS selon leurs chronaxies respectives (voir la figure 9). De plus, nous allons définir les combinaisons de paramètres iso-renforçants A et B dont A est caractérisée par une pulsion de courte durée et une intensité élevée, et B est caractérisée par une pulsion de longue durée et une intensité faible. Il est à noter que les fibres C sont recrutées par les combinaisons de paramètres A et B. Les fibres D sont uniquement recrutées par la combinaison de paramètres B. Le graphique apparaissant à la droite représente les résultats hypothétiques obtenus à partir d'une expérience similaire à celle de Miliareisis et col.; l'axe des X correspond à la durée des pulsions alors que l'axe des Y correspond au pourcentage d'augmentation de dopamine mesurée dans le noyau accumbens. Le graphique a été construit selon le nombre de fibres dopaminergiques activées par la stimulation projetant dans la région échantillonnée par la sonde de microdialyse. Dans le cas 1.1, la combinaison de paramètres A active les 6 fibres C dans la région I_{max} et I_{min} dont toutes projettent dans la région échantillonnée par Miliareisis et col. La combinaison de paramètres B active 6 fibres dopaminergiques dont 3 sont des fibres C (région I_{max}) et 3 sont des fibres D (région I_{min}), toutes projettent dans la région étudiée. Donc dans le cas 1.1, il y a 6 fibres dopaminergiques activées par les paramètres iso-renforçants représentés sur le graphique par une ligne droite. Le cas 2.1 correspond aux résultats obtenus par

Miliaressis et col. (1991). Le modèle postule que toutes les fibres C projettent dans la région étudiée par Miliaressis et col. La combinaison de paramètres A active 6 fibres dopaminergiques et par conséquent on prédit une forte augmentation de dopamine (voir la courbe pour les valeurs minimales de l'axe des X). Par contre, avec la combinaison de paramètres B, 3 fibres C et 3 fibres D sont activées, mais les fibres dopaminergiques D projettent dans une région autre que celle échantillonnée par Miliaressis et col.. Conséquemment, la combinaison de paramètres B active seulement 3 fibres dopaminergiques pertinentes et le modèle prédit une diminution de dopamine lors de l'administration des pulsions de longue durée (voir la courbe pour les valeurs maximales de l'axe des X). En analysant chacun de cas, on réalise que les résultats de Miliaressis pourraient être expliqués par les cas 1.2, 2.1 et 2.2. Il est important de remarquer que le cas 2.1 postule qu'une sous-population de cellules dopaminergiques projettent vers une région autre que celle échantillonnée dans l'étude de Miliaressis et coll. Les résultats sur l'anatomie de l'ASI présentés dans l'introduction suggèrent que cette région pourrait vraisemblablement être le striatum dorsal, le cortex préfrontal, ou une sous-région du noyau accumbens. Il apparaît donc que certaines conditions, fort vraisemblable, ont pu contribuer aux résultats négatifs rapportés par Miliaressis et col..

De la même manière, nous avons élaboré certaines hypothèses pouvant rendre compte des résultats que nous avons obtenus au moyen de la technique d'enregistrement électrophysiologique. Le schéma présenté à la figure 10 illustre les différentes hypothèses. La combinaison de paramètres A et B produisent un effet iso-renforçant. En « A » la fréquence de stimulation est faible et l'intensité élevée; en

Figure 10

Hypothèse 1



Cas 1.1 Si E et F excitent les cellules dopaminergiques



Cas 1.2.1 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F inhibe



Cas 1.2.1 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F ne fait rien



Cas 1.3.1 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E inhibe

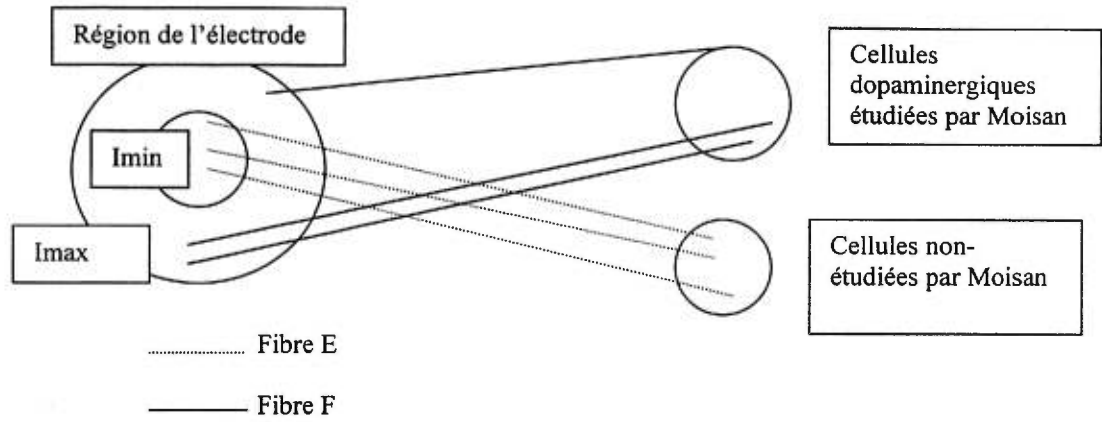


Cas 1.3.2 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E ne fait rien



Figure 10 (suite 1)

Hypothèse 2



Cas 2.1 Si E et F excitent les cellules dopaminergiques



Cas 2.2.1 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F inhibe



Cas 2.2.2 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F ne fait rien



Cas 2.3.1 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E inhibe

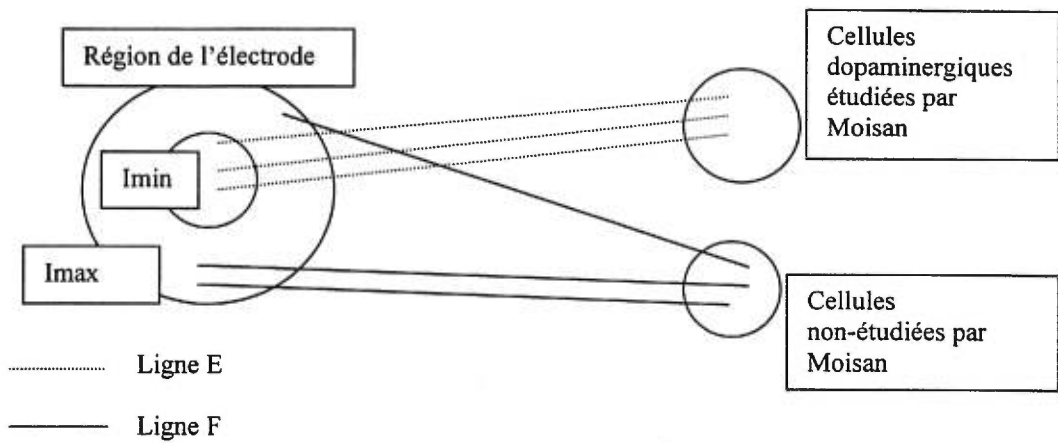


Cas 2.3.2 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E ne fait rien



Figure 10 (suite 2)

Hypothèse 3



Cas 3.1 Si E et F excitent les cellules dopaminergiques



Cas 3.2.1 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F inhibe



Cas 3.2.2 Si E excite les cellules dopaminergiques mais F ne fait rien



Cas 3.3.1 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E inhibe



Cas 3.3.2 Si F excite les cellules dopaminergiques mais E ne fait rien



Figure 10. Illustration de résultats hypothétiques obtenus lors d'une expérience similaire à celle de Moisan et Rompré et qui tient compte de la distribution et de la nature des fibres directement stimulées (FDS) dans le mésencéphale postéro-médian. La combinaison des paramètres A et B produisent un effet iso-renforçant. En « A » la fréquence de stimulation est faible et l'intensité élevée (région délimitée par I_{max}); en « B » la fréquence de stimulation est élevée et l'intensité faible (région délimitée par I_{min}). Les fibres E (lignes pointillées) sont excitées par la combinaison des paramètres A et B. Par contre, les fibres F (lignes pleines) sont seulement excitées par la combinaison de paramètres A. Lors du paramètre B, le nombre de potentiel d'action produit par la stimulation des fibres E est deux fois plus élevé que lors du paramètre A car la fréquence est deux fois plus grande. Les tableaux des paramètres iso-renforçants ont été établis à partir d'une méthode de pointage expliquée dans le texte. Pour chacun des cas découlant des hypothèses proposées, il y a un graphique hypothétique similaire à celui présenté à la figure 5 de l'article de Moisan et Rompré. En pâle, on retrouve le niveau d'activation des cellules dopaminergiques produit par la combinaison de paramètres A. En foncé, on retrouve le niveau d'activation des cellules dopaminergiques produit par la combinaison de paramètres B. L'axe des ordonnées représente l'amplitude de la réponse des cellules dopaminergiques localisées dans la région étudiée par Moisan et Rompré.

« B » la fréquence de stimulation est élevée et l'intensité faible. Les fibres E sont excitées par la combinaison de paramètres A et B. Par contre, les fibres F sont excitées par la combinaison de paramètres A seulement. Ainsi, le nombre de potentiel d'action produit par la stimulation des fibres E est deux fois plus élevé que celui des fibres F parce que la fréquence est deux fois plus grande. Pour représenter le niveau d'activation des cellules dopaminergiques, une méthode de pointage a été utilisée. Le nombre de points représente le niveau d'activation des cellules dopaminergiques. Un pointage positif représente une augmentation du taux de décharge tandis qu'un pointage négatif représente une diminution. Chaque fibre F activée compte toujours pour 1 point car le paramètre B (fréquence élevée) n'active jamais les fibres F à cause de la faible intensité. Toutefois chaque fibre E activée compte 1 point lorsque stimulée par la combinaison de paramètres A alors qu'elle compte 2 point lorsque stimulée par la combinaison de paramètres B; on accorde deux points pour une fréquence de stimulation 2 fois plus élevée. Le cas 1.1 montre que la combinaison A produit 6 points (6 fibres stimulées à faible fréquence) et la combinaison B produit 6 points également (3 fibres x 2 pour la fréquence élevée); le niveau d'activation est donc isométrique. Le cas 1.2.1 montre que la combinaison de paramètre A ne produit aucun effet net (+3 pour les fibres E mais -3 pour les fibres F) alors que la combinaison B produit 6 points (3 fibres C x 2 pour la fréquence élevée). Ce modèle permet de constater que c'est uniquement le cas 1.1 qui peut rendre compte des résultats électrophysiologiques. Puisque les combinaisons de paramètres A et B sont iso-renforçantes, on peut inférer que les fibres nerveuses directement stimulées dans le cas de 1.1 sont des fibres de renforcement. Cette inférence est basée sur le postulat que les fibres E sont capables de suivre la fréquence de stimulation, c'est à dire que le

taux de décharge des fibres E est proportionnel à la fréquence de stimulation. L'exemple suivant permettra de faire comprendre l'importance de cette inférence. Les cas 1.2.2, 3.2.1 et 3.2.2 montrent que l'activation est plus élevée avec la combinaison de paramètres B que celle de A. Par contre, si les fibres C sont saturées par la fréquence de stimulation faible alors l'activation produite par la combinaison de paramètres B sera de même amplitude que celle produite par la combinaison A. Dans ce cas, la conclusion serait fautive. Or, comme mentionné plus haut, les résultats présentés à la figure 4 montrent que le taux d'activation des cellules dopaminergiques est proportionnel à la fréquence de stimulation; ce qui suggère que les fibres E peuvent facilement suivre la fréquence de stimulation.

Le modèle illustré en 1.1 trouve un appui dans les résultats de Boye et Rompré (1996b) sur la présence de fibres du renforcement passant par le mésencéphale ventro-médian et l'ATV et la mise en évidence d'un lien synaptique entre les fibres du renforcement localisés dans ces deux sites. Ce modèle (cas 1.1) est également supporté par les travaux de Rompré et Wise (1989a et 1989b) montrant que le blocage par dépolarisation des cellules dopaminergiques mésencéphaliques ventraux inhibe complètement le signal de renforcement initié par la stimulation du mésencéphale postéro-médian.

Si le modèle illustré en 1.1 est valide, pourquoi est-ce que Miliareisis et col. n'ont pu établir une corrélation significative entre le niveau extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens et l'effet renforçant de la stimulation? Les hypothèses proposées à la figure 8 explique probablement une partie de la différence

des résultats entre notre étude et celle de Miliareisis et col. (1991). De plus, la technique utilisée était différente, Miliareisis et col. ayant utilisé la technique de microdialyse *in vivo*. Or, le protocole appliqué ne permettait qu'une très faible résolution temporelle, soit un échantillonnage par heure. Les résultats électrophysiologiques montrent qu'il y a une augmentation de l'activité des cellules dopaminergiques seulement pendant l'administration de la salve et, plus important, que l'augmentation est immédiatement suivie d'une forte inhibition. La résolution temporelle de la technique appliquée par Miliareisis et col. était probablement trop faible pour détecter des changements phasiques inférieurs à la demi-seconde. De plus, il est possible que l'inhibition ait contrebalancé l'effet de l'excitation sur le niveau extracellulaire de dopamine. Ce point ne pourrait être clarifié qu'en reproduisant donc l'expérience de Miliareisis et col. en appliquant une technique possédant une résolution temporelle beaucoup plus grande, comme par exemple, la technique d'ampérométrie (Gratton, 1996).

3.3 L'activation des cellules dopaminergiques de la SNC et l'ATV n'est pas obligatoirement synonyme de l'expression comportementale du renforcement positif

Cinq des 17 cellules excitées ont démontré une valeur K inférieure à 0.5 ce qui signifie que le niveau d'excitation n'était pas en corrélation avec la nature renforçante de la stimulation. Cette observation démontre que les cellules dopaminergiques dans le mésencéphale sont fonctionnellement hétérogènes. Il est possible que ces cellules participent à des processus autre que le renforcement positif tel que l'anxiété, le sommeil, l'apprentissage et autres comportements pertinents à la survie de l'organisme et de l'espèce (Le Moal & Simon, 1991). Il est également vraisemblable que ces cellules reçoivent des afférences issues de noyaux qui jouent un rôle dans le renforcement positif dont la distribution des fibres ressemble au cas 3.1 (1.2.2, 3.2.1 et 3.2.2 sont également possible) de la figure 8; ces modèles prédisent aucune corrélation entre la réponse des cellules et les combinaisons de paramètres iso-renforçants. Il est impératif de trouver un critère de sélection physiologique ou pharmacologique permettant de discerner les cellules renforçantes de celles qui ne le sont pas. En l'absence de tels critères, plusieurs études électrophysiologiques et de microdialyse auront des résultats non-représentatifs du signal de renforcement. Dans plusieurs études de microdialyse et d'ampérométrie (électrode mesurant le courant causé par les métabolites des neurotransmetteurs), on a quantifié l'activation dopaminergique pendant le comportement d'ASI sans tenir compte de la nature renforçante de la stimulation. Or, les résultats de la présente étude montrent que l'activation du système dopaminergique peut être induit

indépendamment de la nature renforçante de la stimulation, et cela ne peut être accompli que par l'application de la méthode psychophysique.

Nos résultats soulèvent également une autre question: pourquoi les cellules dopaminergiques impliquées dans le renforcement positif sont-elles significativement activées par les combinaisons de paramètres dits « non-renforçant ». L'explication se trouve fort probablement dans le critère de sélection pour déterminer la nature non-renforçante de la stimulation soit, l'absence de réponse opérante. Il est possible que les combinaisons de paramètres non-renforçant soit effectivement renforçant mais que l'effet n'est pas suffisant grand pour que l'animal dépense l'énergie nécessaire pour produire le comportement. Markou et Frank (1987) ont démontré que les paramètres de stimulation (durée de la pulsion) étaient affectés par la nature de la tâche opérante. Il est possible qu'il y ait une structure nerveuse responsable d'évaluer l'amplitude du signal de renforcement et la difficulté de la tâche. Pour faciliter la compréhension de notre texte, nous appellerons cette structure nerveuse « l'évaluateur ». Nous pouvons faire un parallèle avec l'humain; un humain produira un comportement simple (sourire) s'il y a un stimulus renforçateur (1 dollar pour un sourire). Or, le même renforçateur ne produira pas nécessairement un comportement plus exigeant, comme par exemple courir 10 kilomètres. On peut facilement comprendre que la nature renforçante est mieux représentée par le différentiel entre la valeur renforçante du stimulus et la tâche comportementale. Donc une augmentation du taux de décharge des cellules dopaminergiques renforçantes ne se traduit pas obligatoirement par un comportement d'ASI. Nos résultats montrent clairement que le différentiel d'excitation des cellules dopaminergiques reflète le signal de

renforcement positif. L'évaluateur a sûrement pour rôle de mesurer le différentiel et de le comparer avec la tâche à exécuter. Ce concept « d'évaluateur » a d'ailleurs été proposé par Gallistel il y a une vingtaine d'année (1978).

3.4 La nature des fibres renforçantes directement stimulées dans le mésencéphale postéro-médian

Les résultats de cette expérience a révélé que les cellules dopaminergiques sont activées par la stimulation électrique du mésencéphale postéro-médian. Or, la nature des fibres nerveuses directement stimulées nous échappe toujours. La présence abondante de cellules sérotoninergiques dans le raphé dorsal (Duann, Wu and Shen, 1989) pourrait laisser croire que les fibres de renforcement sont issues des cellules sérotoninergiques et qu'elles font des synapses excitatrices avec les cellules dopaminergiques du mésencéphale ventral. Cette suggestion est renforcée par une étude anatomique qui démontre que les fibres sérotoninergiques du raphé dorsal font des synapses asymétriques (généralement excitatrice) avec les cellules dopaminergiques de l'ATV (van Bockstaele et col., 1994). De plus, la microinfusion de sérotonine dans l'ATV augmente la neurotransmission dopaminergique dans le noyau accumbens (Guan et McBride, 1989). Toutefois, il existe peu d'étude qui ont testé spécifiquement l'hypothèse sérotoninergique dans l'ASI avec une méthodologie appropriée. Une étude récente a démontré que le blocage du récepteur sérotoninergique de type 3 avait peu d'effet sur le seuil d'ASI (Rompré, Ingoyan et col., 1995). Les auteurs ont concluent que l'activation du récepteur 5-HT3 était peu important pour la neurotransmission du signal de renforcement initié par la

stimulation du mésencéphale postéro-médian. Mais, la pharmacologie de la sérotonine est fort complexe comme en fait foi la multitude de récepteurs. La sérotonine excite certes les cellules dopaminergiques, mais elle a aussi un effet inhibiteur (Ugedo et col., 1989; Sinton et Fallon, 1988). Il est possible que l'effet inhibiteur de la sérotonine soit spécifique à une sous-population de cellules dopaminergiques possiblement non-pertinente pour le renforcement positif, une hypothèse qui reste à confirmer.

Les études psychophysiques nous ont permis de connaître davantage la nature anatomique et physiologique des fibres du renforcement. Ces études nous ont informé que les caractéristiques physiologiques des fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian sont similaires à celles dans l'ATV et l'hypothalamus latéral. Or, l'origine exacte des fibres du renforcement dans l'ATV et l'hypothalamus latéral demeure inconnue. Toutefois, plusieurs évidences suggèrent que ces fibres sont cholinergiques. En effet, Gratton et Wise (1985) ont démontré qu'il existait une composante cholinergique dans l'ASI de l'hypothalamus latéral et Kofman et Yeomans (1988) ont montré que le blocage des récepteurs muscariniques dans l'ATV inhibe fortement l'ASI; dans certain cas, ce blocage peut faire augmenter le seuil d'ASI de 200%. De plus, Corrigan et col., 1994 ont démontré que l'animal pouvait d'autoadministrer de la nicotine (active le récepteur nicotinique) dans l'ATV. Ces études pharmacologiques sont pertinentes avec le fait que les cellules dopaminergiques possèdent des récepteurs cholinergiques (Clarke et Pert, 1985). Le fait qu'il est interaction entre le système dopaminergique et l'acétylcholine suggère l'hypothèse que les fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian

pourraient être de nature cholinergique, et issue du noyau pédonculopontin et du noyau tegmentaire latéro-dorsal. Cette hypothèse est vraisemblable puisque les noyaux cholinergiques du pont projettent vers l'ATV (Tago et col., 1989, Woolf, 1991). Il reste à déterminer si l'activation des cellules dopaminergiques par la stimulation renforçante du mésencéphale postéro-médian peut être atténuée par l'administration d'antagonistes cholinergiques.

L'analyse approfondie de nos résultats a révélé que les fibres du renforcement dans le mésencéphale postéro-médian établissent des liens synaptiques excitateurs avec les cellules dopaminergiques de la SNC et l'ATV. De plus, une sous-population de cellules dopaminergiques intègre le signal de renforcement initié par la stimulation du mésencéphale postéro-médian. L'hypothèse illustrée dans le cas 1.1 du schéma 10 rend compte du mécanisme d'intégration. Les prochains travaux en ASI devront s'efforcer à trouver un critère de sélection physiologique ou pharmacologiques dans le but de dissocier les cellules dopaminergiques renforçantes des cellules non-renforçantes. De plus, nos résultats pavent la voie à de nouveaux travaux visant à déterminer le ou les neurotransmetteur(s) mis à contribution. Il sera en effet possible d'appliquer la technique utilisée dans cette étude afin de tester l'efficacité de divers agents pharmacologiques à bloquer l'activation des cellules dopaminergiques par la stimulation renforçante du mésencéphale postéro-médian, et de valider les résultats en testant les agents efficaces sur le comportement d'ASI.

4. Sources documentaires

Aghajanian, G.K et Bunney, B.S., Pre-postsynaptic feedback mechanisms in central dopaminergic neurons, *In Frontier of Neurology and Neuroscience research*, ed. By P.Seeman and G.M. Brown, (1974) pp. 4-11

Amaral, D.G. et Routtenberg, A., Locus coeruleus and intracranial self-stimulation : a cautionary note, *Behavioral Biology* **13** (1975) 331-338.

Bielajew, C. et Shizgal, P., Behaviorally derived measures of conduction velocity in the substrate for rewarding medial forebrain bundle stimulation. *Brain Research* **237** (1982) 107-119.

Bielajew, C. et Shizgal, P., Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle. *The journal of Neuroscience* **6** (1986) 919-929.

Bielajew, C., Jorda, C. Ferme-Enright, J. et Shizgal, P., Refractory periods and anatomical linkage of the substrates for lateral hypothalamic and periaqueductal gray self-stimulation, *Physiol. Behav.* **27** (1981) 95-104.

Bielajew, C., Lapointe, M., Kiss et Shizgal, P., Absolute and relative refractory periods of the substrates for lateral hypothalamic and ventral midbrain self-stimulation, *Physiology and Behavior* **28** (1982) 125-132.

Björklund, A. et Lindvall, O., Dopamine-containing systems in the CNS. *Handbook of Chemical neuroanatomy vol 2: Classical Transmitters in the CNS, Part 1*, (1984) 55-119.

Blander, A. et Wise, R.A., Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris, *Brain Research* **483** (1989) 12-16.

Blomquist, A.J. et Antem, A., Localization of the terminals of the tongue afferents in the nucleus of the solitary tract, *J.Comp. Neurol.* **124** (1965) 127-130.

- Boye, S.M. et Rompré, P.-P.**, Effect of pimozide on self-stimulation thresholds under a continuous and fixed-interval schedule of reinforcement, *Behavioural Brain Research* **78** (1996a) 243-245.
- Boye, S.M. et Rompré, P.-P.**, Mesencephalic substrate of reward : axonal connections, *J. Neurosci.* **16** (1996b) 3511-3520.
- Bozarth, M..A et Wise, R.A.**, Intracranial self-stimulation of morphine into the ventral tegmental area in rats, *Life Sciences* **28** (1980) 551-555.
- Bunney, B.S. et Grace, A.A.**, Acute and chronic haloperidol treatment : comparison of effects of nigral dopaminergic cell activity, *Life Sci.* **23** (1978) 1715-1718.
- Cador, M., Rivet, J.M., Kelley, A.E., Le Moal, M. et Stinus L.**, Substance P, neurotensin and enkephalin injections into the ventral tegmental area: comparative study on dopamine turnover in several forebrain structures. *Brain Research* **486** (1989) 357-63
- Campbell, K.A., Milgram, N.W. et Christoff, J.K.**, Plasticity in the reinforcing consequences of hippocampal stimulation. *Brain Research* **159** (1978) 458-62.
- Carter, D.A. et Phillips, A.G.**, Intracranial self-stimulation at sites in the dorsal medulla oblongata, *Brain Research* **94** (1975) 155-160.
- Clarke, P.B.S. et Perck, A.**, Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic neurons, *Brain Research* **348** (1985) 355-358.
- Clavier, R.M. et Gerfen, C.R.**, Intracranial self-stimulation in the thalamus of the rat, *Brain Research Bulletin* **8** (1982) 353-358.
- Colle, D. et Wise R.A.**, Opposite effects of unilateral forebrain ablations on ipsilateral and contralateral hypothalamic self-stimulation, *Brain Res.* **407** (1987) 285-93.

- Colle, L.M. et Wise, R.A.**, Effects of nucleus accumbens amphetamine on lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Brain Research* **459** (1988) 361-8.
- Collier, T.J. et Routtenberg, A.**, Electrical self-stimulation of dentate gyrus granule cells. *Behavioral and Neural biology* **42** (1984) 85-90.
- Collier, T.J., Kurtzman, S. et Routtenberg, A.**, Intracranial self-stimulation derived from entorhinal cortex. *Brain Research* **137** (1977) 188-196.
- Cooper, R.M. et Taylor, L.H.**, Thalamic reticular system and central grey: Self-stimulation, *Science* **156** (1967) 102-103.
- Corbett, D. et Wise, R.A.**, Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopaminergic systems of the midbrain: a moveable electrode mapping study, *Brain Research* **185** (1980)1-15.
- Corbett, D. et Wise, R.A.**, Intracranial self-stimulation in relation to the ascending noradrenergic fiber systems of the pontine tegmentum and caudal midbrain: a moveable electrode mapping study, *Brain Research* **177** (1979) 423-436.
- Corbett, D., Laferrière, A. et Milner, P.M.**, Plasticity of the medial prefrontal cortex facilitated acquisition of intracranial self-stimulation by pretraining stimulation, *Physiol. Behav.* **28** (1982) 531-534.
- Corrigall, W.A., Coen, K.M. et Adamson, K.L.**, Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area, *Brain Research* **653** (1994) 278-284.
- Corrodi, H., Fuxe, K. et Hokfelt, T.**, The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons, *Eur. J. Pharmacol.* **1** (1967) 363-368.
- Crow, T.J.**, A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation, *Brain Research* **36** (1972) 265-273.

- Crow, T.J., Spear, P.J. et Arbuthnott, G.**, Intracranial self-stimulation with electrodes in the region of the locus coeruleus, *Brain Research* 36 (1972) 275-87.
- Duann, Y.H., Wu C.M., Shen, C.L.**, Distribution of serotonin immunoreactive neurons in the brainstem of the hamster, guinea pig, rabbit, and rat. *Life Sciences* 13 (1989) 218-29
- Forgie, M.L. et Shizgal, P.**, Mapping the substrate for brain stimulation reward by means of current-number trade-off functions, *Behavioral Neuroscience* 107 (1993) 506-524.
- Fouriez, G. et Francis, S.**, Apomorphine and electrical self-stimulation of rat brain. *Behavioural Brain Reward* 52 (1992) 73-80.
- Fouriez, G., Hansson, P. et Wise, R.A.**, Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *Journal of Comparative & Physiological Psychology* 92 (1978) 661-71
- Fouriez, G., Walker, S., Rick, J. et Bielajew, C.**, Refractoriness of neurons mediating intracranial self-stimulation in the anterior basal forebrain, *Behavioural Brain Research* 24 (1987) 73-80.
- Franklin, K.B.J.**, Catecholamines and self-stimulation : reward and performance effects dissociated, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 9 (1978) 813-20.
- Gallistel, C.R. et Davis, A.J.**, Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in blocking the reinforcing effect of mfb stimulation. *Pharmacology, biochemistry and Behavior* 19 (1983) 867-872.
- Gallistel, C.R. et Freyd, G.**, Quantitative determination of the effects of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 26 (1987) 731-42.

Gallistel, C.R. et Karras, D., Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **20** (1984) 73-77.

Gallistel, C.R., Karreman, G.A. et Reivich, M., 2-Deoxyglucose uptake marks systems activated by rewarding brain stimulation *Brain Research Bulletin* **2** (1977) 149-152.

Gallistel, C.R., The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation, *Behav. Brain Res.*, **20** (1986) 313-321.

Gallistel, C.R., Self-stimulation in the rat: quantitative characteristics of the reward pathway, *Journal of Comparative & Physiological Psychology* **92** (1978) 977-98.

Gallistel, C.R., Shizgal, P. et Yeomans, J., A portrait of the substrate for self-stimulation. *Psychol. Rev.* **88** (1981) 228-273.

Galloway, M.P., Neurochemical interactions of cocaine with dopaminergic systems, *Trends pharmacol. Sci.* **9** (1988) 451-454.

German, D.C. et Bowden, D.M., Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation :a hypothesis, *Brain Research* **73** (1974) 381-419.

Glimcher, P.W., Giovino, A.A., et Hoebel, B.G., Neurotensin self-injection in the ventral tegmental area. *Brain Research* **403** (1987) 147-150.

Gratton, A. et Wise, R. A., Hypothalamic reward mechanism: Two first-stage fiber population with a cholinergic component, *Science* **227** (1985) 545-548.

Gratton, A. et Wise, R.A., Brain Stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle : Mapping of boundaries and homogeneity, *Brain Research* **274** (1983) 25-30.

- Gratton, A.**, In vivo analysis of the role of dopamine in stimulant and opiate self-administration, *Journal of Psychiatry & Neuroscience* **21** (1996) 264-79.
- Guan, X.-M. et McBride, W.J.**, Serotonin microinfusion into the ventral tegmental area increases accumbens dopamine release, *Brain Res. Bull.* **23** (1989) 541-547.
- Gysling, K. et Wang, R.Y.**, Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat, *Brain Res.* **277** (1983) 119-127.
- Huang, Y.H. et Routtenberg, A.**, Lateral hypothalamic self-stimulation pathways in *rattus norvegicus*, *Physiology and Behavior* **7** (1971) 419-432.
- Hubner, C.B, Bain, G.T. et Kornetsky, C.**, The combined effects of morphine and d-amphetamine on the threshold for brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **28** (1987) 311-315.
- Hunt, G.E., Atrens, D.M. et Jackson, D.M.**, Reward summation and the effects of dopamine D1 and D2 agonists and antagonists on fixed-interval responding for brain Stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **48** (1994) 853-862
- Janas, J.D et Stellar, J.R.**, Effects of knife-cut lesions of the medial forebrain bundle in self-stimulating rats. *Behavioral Neuroscience* **101** (1987) 832-45.
- Jenck, F., Gratton, A. et Wise, R.A.**, Opioid receptor subtypes associated with ventral tegmental facilitation of lateral hypothalamic brain stimulation reward, *Brain Research* **423** (1987) 34-38.
- Johnson, S.W. et North, R.A.**, Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience* **12** (1992) 483-8.
- Kalivas, P.W. et Taylor, S.**, Effect of daily neurotensin injection into the ventral tegmental area, *Brain Research* **358** (1985) 70.

Kelland, M.D., Freeman, A.S. et Chiodo, L.A., Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253** (1990a) 803-811.

Kelland, M.D., Chiodo, L.A. et Freeman, A.S., Anesthetic influences on the basal activity and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *Synapse* **6** (1990b) 207-209

Kofman, O. et Yeomans, J.S., Cholinergic antagonists in ventral tegmentum elevate thresholds for lateral hypothalamic and brainstem self-stimulation, *Pharm. Biochem. Behav.* **31** (1989) 547-559.

Kofman, O. et Yeomans, J.S., Cholinergic antagonists in ventral tegmentum elevate thresholds for lateral hypothalamic and brainstem self-stimulation. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* **31** (1988) 547-59.

Lazarus, L.H., Brown, M.R. et Perrin, M.H., Distribution, localization and characteristics of neurotensin binding sites in the rat brain. *Neuropharmacology* **16** (1977) 625-9.

LeMoal, M. et Simon, H., Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles, *Physiological Reviews* **71** (1991) 155-234.

Liebman, J.M., Mayer, J.S., et Liebeskind, J.C., Self-stimulation loci in the midbrain central gray matter of the rat. *Behavioral biology* **9** (1973) 299-306.

Lindvall, O. et Björlund, A., The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **412** (1974) 1-48.

- Maldonado-irizarry, C.S., Stellar, J.R. et Kelley, A.E.**, Effects of cocaine an GBR-12909 on brain stimulation reward. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **48** (1994) 915-920
- Malette, J. et Miliaressis, E.**, The notion of response invariance in trade-off studies of self-stimulation. *Behavioral Brain Research* **40** (1990): 45-51.
- Malette, J. et Miliaressis, E.**, Evidence for ascending and descending rewarding axons in the medial forebrain bundle, *Canadian Psychology* **28** (1987) 364.
- Markou, A. et Frank, R.A.**, The effect of operant and electrode placement on self-stimulation train duration response functions. *Physiology and Behavior* **41** (1987) 303-308.
- Matthews, R.T. et German, D.C.**, Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine, *Neuroscience* **11** (1984) 617-625.
- Miliaressis, E et Malette, J.**, Summation and saturation properties in the rewarding effect of brain stimulation, *Physiology and Behavior* **41** (1987) 595-604.
- Miliaressis, E., Edmond, D.E. et Merali, Z.**, Re-evaluation of the role of dopamine in intracranial self-stimulation using in vivo microdialysis., *Behavioral Brain Research*, **46** (1991) 43-48.
- Miliaressis, E., Malette J., et Coulombe D.**, The effects of pimozide on the reinforcing efficacy of central grey stimulation in the rat, *Behavioural Brain Research* **21** (1986) 95-100.
- Nakajima, S., Liu X. et Lau C.L.**, Synergistic interaction of D1 and D2 dopamine receptors in the modulation of the reinforcing effect of brain stimulation. *Behavioral Neuroscience* **107** (1993) 161-165.

- Nazzaro, J.M., Seeger, T.F. et Gardner, E.L.**, Morphine differentially affects ventral tegmental and substantia nigra brain reward thresholds, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **14** (1981) 325-331.
- Nestler, E.J., Terwilliger, R.Z. Walker, J.R. Sevarino, K.A. Duman, R.S.**, Chronic cocaine treatment decreases levels of the G protein subunits Gi alpha and Go alpha in discrete regions of rat brain. *Journal of Neurochemistry* **55** (1990) 1079-82.
- Nowycky, M.C., Walters, J.R. et Roth, R.H.**, Dopaminergic neurons : effects of acute and chronic morphine administration on single cell activity and transmitter metabolism, *J. Neural Transmi.* **42** (1978) 99-116.
- O'Brien, D.P. et White, F.J.**, Inhibition of non-dopamine cells in the ventral tegmental area by benzodiazepines : relationship to A10 dopamine cell activity, *Eur. J. Pharmacol.* **142** (1987) 343-354.
- Olds, J. et Milner, P.**, Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **47** (1954) 419-427.
- Olds, J.**, A preliminary mapping of electrical reinforcing effects in the rat brain, *Comp. Physiol. Psychol.* **49** (1956) 281-285.
- Olds, J.**, Approach-avoidance dissociations in rat brain, *Am. J. Physiol.* **199** (1960) 965-968.
- Olds, J., Travis, R.P. et Schwing, R.C.**, Topographic organization of hypothalamic self-stimulation functions, *Journal of Comparative and physiological psychology* **53** (1960) 23-32.
- Olds, M.E. et Olds, J.**, Effects of lesions in the medial forebrain bundle on self-stimulation behavior, *American journal of physiology* **217** (1969) 1253-64.

- Olds, M.E. et Olds, J.**, Approach-avoidance analysis of rat diencephalon. *Journal of Comparative Neurology* **120** (1963) 259-95.
- Peck, B.K. and Vanderwolf, C.H.**, Effects of raphe stimulation on hippocampal neocortical activity and behaviour, *Brain Res.* **568** (1991) 244-252.
- Peyron, C., Luppi, P.-H., Kitahama, K., Fort, P., Mermann, D.M. and Jouvet, M.**, Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus, *Neuroreport* **6** (1995) 2527-2531.
- Phillips, A.G. et Mogenson G.S.**, Effects on taste on self-stimulation and induced drinking, *J. comp. Physiol. Psychol.* **66** (1968) 654-660.
- Phillips, A.G., Carter, D.A. et Fibiger, H.C.**, Dopaminergic substrates of intracranial self-stimulation in the caudate-putamen, *Brain Research* **104** (1976) 221-232.
- Porrino, L.J., Esposito R.U., Seeger, T.F., Crane, A.M., Pert A. et Sokoloff, L.**, Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation, *Science* **224** (1984) 306-309.
- Prado-Alcala, R. et Wise, R.A.**, Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I Caudate-Putamen, Nucleus Accumbens and Amygdala, *Brain Research* **297** (1984) 265-273.
- Prado-Alcala, R., Kent, E.W. et Reid, L.D.**, Intracranial self-stimulation effects along the route of the nigro-striatal bundle, *Brain Research* **84** (1975) 531-540.
- Prado-Alcalá, R., Streater, A. et Wise, R.A.**, Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. II Septal and Cortical projections, *Brain Research* **301** (1984) 209-219.
- Ranaldi, R., et Beninger, R.J.**, Rostral-caudal differences in effects of nucleus accumbens amphetamine on VTA ICSS. *Brain Research* **642** (1994) 251-258

Reith, M.E., Meisler, B.E., Sershen, H. et Lajtha, A., Structural requirements for cocaine congeners to interact with dopamine and serotonin uptake sites in mouse brain and to induce stereotyped behavior, *Biochemical Pharmacology* **35** (1986) 1123-9.

Ritter, S. et Stein, L., Self-stimulation in the mesencephalic trajectory of the ventral noradrenergic bundle, *Brain Research* **81** (1974) 145-157.

Rompré, P.-P. et Boye, S.M., Opposite effects of mesencephalic microinjections of cholecystinin octapeptide and neurotensin (1-13) on brain stimulation reward. *European journal of Pharmacology* **232** (1993) 299-303.

Rompré, P.-P. et Boye, S.M., Localization of reward-relevant neurons in the pontine tegmentum : a moveable electrode mapping study, *Brain Research* **496** (1989) 295-302.

Rompré, P.-P. et Gratton, A., Mesencephalic microinjections of neurotensine (1-13) and its C-terminal fragment, neurotensin (8-13), potentiate brain stimulation reward. *Brain Research* **616** (1993) 154-162

Rompré, P.-P. et Miliareisis, E., Behavioral determination of refractory periods of the brainstem substrates of self-stimulation, *Behav. Brain Res.* **23** (1987) 205-219.

Rompré, P.-P. et Miliareisis, E., Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation, *Brain Research* **359** (1985) 246-259.

Rompré, P.-P. et Wise, R.A., Behavioral evidence for midbrain dopamine dopalarization inactivation. *Brain Research* **477** (1989b) 152-156

Rompre, P.-P. et Wise, R.A., Opiod-neuroleptic interaction in brainstem self-stimulation. *Brain Research* **47** (1989a)144-151.

- Rompré, P.-P., Bauco, P. et Gratton, A.**, Facilitation of brain stimulation reward by mesencephalic injections of neurotensin-(1-13), *European Journal of Pharmacology* **211** (1992) 295-303.
- Rompre, P.P., Injoyan, R. et Hagan, J.J.**, Effects of granisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, on morphine-induced potentiation of brain stimulation reward. *European Journal of Pharmacology* **287** (1995) 263-9.
- Rompré, P.-P.**, Psychostimulant-like effect of central microinjection of neurotensine on brain stimulation reward, *Peptides* **16** (1995) .
- Routtenberg, A. et Sloan, M.**, Self-stimulation in the frontal cortex of *rattus norvegicus*, *Behavioral Biology* **7** (1972) 567-572.
- Routtenbergs, A. et Malsbury, C.**, Brainstem pathway of reward, *Journal of Comparative and Physiological psychology* **68** (1969) 22-30.
- Shizgal, P. et Matthews. C.**, Electrical stimulation of the rat diencephalon : differential effects of interrupted stimulation on on- and off-responding. *Brain Res.* **129** (1997) 319-333.
- Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R. et Yeomans, J.**, Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites, *Journal of Comparative and Physiological psychological* **94** (1980) 227-37.
- Shizgal, P., Conover, K. et Schindler, D.**, Medial forebrain bundle units in the rat : dependence of refractory period estimates on pulse duration, *Behavioural Brain Research* **42** (1991) 151-160.
- Simon, H., LeMoal, M. et Cardo, B.**, Self-stimulation in the dorsal pontine tegmentum in the rat, *Behavioral Biology* **13** (1976) 339-347.

- Sinton, C.M. et Fallon, S.C.**, Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT1 receptor, *Eur. J. Pharmacol.* **157** (1988) 173-181.
- Stellar, J.R. et Corbett, D.**, Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Research* **477** (1989) 126-43.
- Stellar, J.R., Illes, J. et Mills, L.E.**, Role of ipsilateral forebrain in lateral hypothalamic stimulation reward in rats, *Physiology and behavior* **29** (1982) 1089-1097.
- Stellar, J.R., Kelley, A.E. et Corbett, D.**, Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation : Evidence for both reward and motro deficits, *Pharmacology, biochemistry and Behavior* **18** (1983) 433-442.
- Szabo, I. et Milner, P.M.**, Electrode tip alignment and self-stimulation: Inffence of anodal hyperpolarization. *Physiology Behavioral* **11** (1973) 581-583.
- Szabo, I., Nad, E and Szabo, C.**, Pole reversals and hypothalamic self-stimulation: Ascending spread of rewarding excitation. *Physiological behavior* **9** (1972) 147-150.
- Tago, H., McGeer, P.L., McGeer, E.G., Akiyama, h. et Hersh, L.B.**, Distribution of choline acetyltransferase immunopositive structures in the rat brainstem, *Brain Research* **495** (1989) 271-297.
- Trzcinska, M.et Bielajew, C.**, Behaviourally derived estimates of excitability in striatal and medial prefrontal cortical self-stimulation sites. *Behavioural Brain Research* **48** (1992) 1-8.

- Ugedo, L., Grenhoff, J. et Svensson, T.H.,** Ritanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition, *Psychopharmacology* **98** (1989) 45-50.
- Ursin, R. Ursin, H. et Olds, J.,** Self-stimulation of hippocampus in rats, *Journal of Comparative and physiological psychology* **61** (1966) 353-359.
- Van Bockstaele, E.J., Cestari, D.M. et Pickel, V.M.,** Synaptic structure and connectivity of serotonin terminals in the ventral tegmental area : potential sites for modulation of mesolimbic dopamine neurons, *Brain Research* **647** (1994) 307-322.
- van der Kooy, D. et Phillips, A.G.,** Involvement of the trigeminal motor system in brain stem self-stimulation and stimulation-induced behavior. *Brain, Behavior and Evolution* **16** (1979) 293-314.
- van der kooy, D. et Yeomans, J.S.,** Trigeminal substrates of intracranial self-stimulation in the brain stem., *Science* **196** (1977) 447-449.
- Wang, H.L. et Wu, T.,** G alpha q/11 mediates neurotensine excitation of substantia nigra dopaminergic neurons. *Brain Research* **36** (1996) 29-36.
- Waraczynski, A.,** Basal forebrain knife cuts and medial forebrain bundle self-stimulation, *Brain Research* **438** (1988) 8-22.
- Waszczak, B.L. et Walters, J.R.,** Intravenous GABA agonist administration stimulates firing of A10 dopaminergic neurons, *Eur. J. Pharmacol.* **66** (1980) 141-144.
- Waxman, S et Bennett, M.,** Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system, *Nature New Biology* **238** (1972) 217-219.
- Wise, R.A. et Rompré, P.-P.,** Brain dopamine and reward, *Ann. Rev. Psychol.* **40** (1989) 191-225.

Wise, R.A., Catecholamine theories of reward: a critical review, *Brain Research* **152** (1978) 215-247.

Wise, R.A., Intracranial self-stimulation : mapping against the lateral boundaries of the dopaminergic cells of the substantia nigra, *Brain Research* **213** (1981) 190-194.

Wolfswinkel, L.V. et Ree, J.M.V., Site of rewarding action of morphine in the mesolimbic system determined by intracranial electrical self-stimulation, *Brain Research* **358** (1985) 349-353.

Wolf, N.J., Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Progress in Neurobiology* **37** (1991) 475-524.

Yadin, E., Guarini, V. et Gallistel, C.R., Unilaterally activated systems in rats self-stimulating at sites in the medial forebrain bundle, medial prefrontal cortex or Locus coeruleus, *Brain Research* **266** (1983) 39-50.

Yeomans, J.S., Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods, *Physiology and Behavior*, **15** (1975) 593-602.

Yeomans, J.S., The absolute refractory periods of self-stimulation neurons. *Physiology and Behavior* **22** (1979) 911-919.

5. Remerciements

J'aimerais remercier mes amis et ma famille pour leurs patiences. Ils ont maintes fois entendu parler de mon mémoire alors que de mon côté je n'aie pas su prendre le temps de les écouter. Je compte maintenant leur apporter une attention toute spéciale.

Je voudrait remercier mon directeur de mémoire Dr. Pierre-Paul Rompré pour m'avoir épaulé au cours de ma maîtrise. J'ai beaucoup apprécié nos débats intellectuels (le débat des cellules dopaminergiques à polarité inverse et le débat de la chronaxie). Ces débats m'ont permis d'acquérir un esprit critique qui ne fait pas toujours l'affaire de mes amis. Merci du temps et de l'attention que tu m'a donnés.