

Université de Montréal

**Augmenter la vitesse d'injection de la cocaïne
favorise l'apparition de comportements de consommation
caractéristiques de la toxicomanie**

Par

Ellie-Anna Minogianis

Département de pharmacologie

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 pharmacologie

Juillet 2012

© Ellie-Anna Minogianis, 2012

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Augmenter la vitesse d'injection de la cocaïne favorise l'apparition de comportements
de consommation caractéristiques de la toxicomanie**

Présenté par :

Ellie-Anna Minogianis

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Patrick du Souich

président-rapporteur

Dr Anne-Noël Samaha

directrice de recherche

Dr Paul Clarke

membre du jury

RÉSUMÉ

Nombreux individus vont expérimenter avec les drogues d'abus, mais peu vont devenir toxicomanes. Plusieurs facteurs sont impliqués dans la transition d'un usage récréatif à l'addiction. Les drogues, les conditionnements et les voies d'administration qui mènent à l'augmentation rapide du taux de drogue dans le cerveau favorisent cette évolution. La raison est méconnue. Nous avons émis l'hypothèse que l'injection rapide de drogue promeut des changements dans le cerveau qui mènent à l'augmentation de la consommation et de la motivation à obtenir la drogue. Nous avons comparé la consommation lors de conditions à ratio fixe (FR) et à ratio progressif (PR) chez des rats s'auto-administrant la cocaïne administrée par voie intraveineuse (i.v.) en 5 ou 90 secondes (s). Tous les rats ont été entraînés à peser sur un levier afin de s'auto administrer des injections de cocaïne de 0.25 ou 0.5 mg/kg par voie intraveineuse injectée en 5 s sous FR avant d'être divisés en groupes s'auto administrant la cocaïne injectée en 5 ou 90 s pendant 1 heure (h)/session. Pour étudier les différences potentielles en consommation, l'accès à la cocaïne a été augmenté à 6 h/session. Les différences en motivation ont été détectées par l'auto administration de la cocaïne sous PR en fonction de la dose et de la vitesse d'infusion. L'accès à la drogue pendant 1 h/session n'a pas influencé la consommation. Lorsque l'accès a été prolongé à 6 h, tous les animaux ont augmenté leur consommation, mais l'augmentation était plus prononcée chez les rats s'injectant la cocaïne en 5 s. De plus, la vitesse d'injection a influencé la motivation pour obtenir la drogue. Lors de conditions à PR, la courbe dose-réponse pour le nombre d'infusions prises a été déplacée vers le haut pour les rats s'auto administrant des injections de cocaïne en 5 s versus 90 s. De plus, des différences qualitatives ont été observées en PR. La consommation de cocaïne des rats s'injectant des infusions en 5 s était dépendante de la dose, tandis que les rats s'auto administrant la drogue en 90 s ont pris la même quantité de drogue, peu importe la dose. Finalement, les rats s'auto administrant des infusions de cocaïne 0.5 mg/kg en 5 s ont consommé plus de cocaïne que les rats prenant des infusions en 90 s, peu importe si elle était injectée en 5 ou 90 s le jour du test. Ainsi, nos résultats montrent que l'injection rapide de drogue dans le cerveau mène à l'augmentation de la consommation et de la motivation pour obtenir la cocaïne, deux symptômes qui caractérisent la toxicomanie.

Mots-clés: Accès prolongé, addiction, auto administration, cocaïne, motivation, ratio progressif, vitesse d'injection

ABSTRACT

While many people will experiment with drugs of abuse, few will become addicts. Many factors have been implicated in the transition from recreational drug use to addiction. Drugs, formulations and routes of administration that lead to the rapid rise of drug levels in the brain are thought to facilitate this evolution. The reason for this remains unknown. We hypothesized that the rapid delivery of drugs might promote certain changes in the brain leading to increased drug intake and greater motivation to obtain the drug. In order to assess the effects of the speed of administration, we compared drug intake under fixed (FR) and progressive (PR) ratio conditions in rats self-administering intravenous (i.v.) cocaine injections delivered over either 5 or 90 seconds (s). Rats were trained to press a lever for 0.25 or 0.5 mg/kg cocaine injections delivered over 5 s under a FR schedule of reinforcement, before being divided into groups self-administering cocaine delivered over either 5 or 90 s for 1 hour (h)/session. To assess potential differences in drug consumption, access to cocaine was increased to 6 h/session. To assess differences in motivation for cocaine, drug self-administration was determined under a PR schedule of reinforcement both as a function of dose and infusion rate. When animals were given access to i.v. cocaine for 1 h/session, the infusion speed did not influence drug consumption. However, when access to the drug was prolonged to 6 h/session, all animals augmented their drug intake, though the increase was greater in animals self-administering the drug delivered more rapidly (over 5 vs. 90 s). The speed of drug delivery also influenced the motivation for cocaine. Under PR conditions, the dose response curve for the number of self-administered infusions was shifted upward in the 5-s animals relative to those in the 90-s group. Moreover, qualitative differences were observed in cocaine intake under PR conditions. Whereas the intake of rats self-administering cocaine delivered over 5 s was dose-dependent, drug consumption in rats injecting the drug over 90 s did not vary with the dose. Finally, rats self-administering 0.5 mg/kg cocaine infusions delivered over 5 s took more cocaine than the rats receiving it over 90 s, regardless of whether cocaine was delivered over 5 or 90 s during PR testing. Thus, our results show that increasing the speed at which cocaine is delivered to the brain leads to greater drug intake and increased willingness to expend effort to obtain the drug, two important symptoms of addiction.

Keywords: Addiction, cocaine, extended access, motivation, progressive ratio, self-administration, speed of drug delivery

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
REMERCIEMENTS	XI
INTRODUCTION	1
1. LA DOPAMINE, LES VOIES DOPAMINERGIQUES ET LA RÉCOMPENSE	2
1.1 LA DOPAMINE	2
1.2 LES VOIES DOPAMINERGIQUES	3
1.2.1 <i>La voie nigro-striée</i>	3
1.2.2 <i>Les voies méso-limbique et méso-corticale</i>	4
1.2.3 <i>La voie tubérohypophyséale</i>	4
1.3 LES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES	4
1.3.1 <i>La famille des récepteurs dopaminergiques D1</i>	5
1.3.2 <i>La famille des récepteurs dopaminergiques D2</i>	5
1.4 LE TRANSPORTEUR DE LA DOPAMINE	6
1.5 LES FONCTIONS DE LA DOPAMINE ET DES VOIES DOPAMINERGIQUES	7
2. LA TOXICOMANIE	10
2.1 DÉFINITION ET STATISTIQUES	10
2.2 THÉORIES DE LA TOXICOMANIE	11
2.2.1 <i>Théorie de renforcement positif</i>	11
2.2.2 <i>Théorie de renforcement négatif</i>	12
2.2.3 <i>Théorie de la sensibilisation incitative</i>	13
2.3 FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LA TOXICOMANIE	16
2.3.1 <i>Variabilité individuelle</i>	16
2.3.2 <i>Environnement</i>	17
2.3.3 <i>Changements neuronaux persistants</i>	19
2.3.4 <i>Caractéristiques de la substance</i>	20
2.4 RÉGIONS DU CERVEAU IMPLIQUÉES DANS LA TOXICOMANIE	22
2.4.1 <i>Les régions principales</i>	22

2.4.2 <i>Le noyau accumbens</i>	22
2.5 MODÈLES ANIMAUX DE LA TOXICOMANIE	23
2.5.1 <i>Conditionnement opérant</i>	23
2.5.2 <i>Test de préférence de place conditionnée</i>	25
3. LA COCAÏNE	27
3.1 DESCRIPTION, HISTORIQUE ET STATISTIQUES	27
3.2 PHARMACOLOGIE DE LA COCAÏNE.....	27
3.2.1 <i>Les psychostimulants</i>	27
3.2.2 <i>Mécanisme d'action</i>	28
3.2.3 <i>Métabolisme et élimination</i>	28
3.2.4 <i>La consommation de la cocaïne</i>	28
3.2.5 <i>Les conditionnements et les voies d'administration de la cocaïne</i>	29
3.3 EFFETS COMPORTEMENTAUX ET PHYSIOLOGIQUES DE LA COCAÏNE	32
3.3.1 <i>Les effets aigus</i>	32
3.3.2 <i>Les effets chroniques</i>	32
3.3.3 <i>Les effets toxiques</i>	32
4. DONNÉES RÉCENTES ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	34
<i>ARTICLE</i>.....	38
TITLE PAGE AND ACKNOWLEDGEMENTS	39
CONTRIBUTION DES COAUTEURS	40
ACCORD DES COAUTEURS.....	41
ABSTRACT	42
INTRODUCTION.....	43
MATERIALS AND METHODS	45
RESULTS.....	51
DISCUSSION	54
REFERENCES.....	60
FIGURE LEGENDS	68
FIGURES	70
<i>DISCUSSION</i>	77
5. RÉSUMÉ ET IMPLICATIONS DES RÉSULTATS.....	78

6. LE CHOIX DES VITESSES D'INJECTION.....	79
7. ÉVALUATION DE LA CONSOMMATION DE COCAÏNE DURANT L'ACCÈS LIMITÉ À LA DROGUE.....	81
8. ÉVALUATION DE LA CONSOMMATION DE COCAÏNE DURANT L'ACCÈS PROLONGÉ À LA DROGUE	84
9. LA MOTIVATION ET LES MÉCANISME IMPLIQUÉS	86
9.1 ÉVALUATION DE LA MOTIVATION À OBTENIR LA DROGUE EN FONCTION DE LA DOSE ET DE LA VITESSE D'INFUSION.....	86
9.2 LES MÉCANISMES IMPLIQUÉS	87
9.2.1 <i>Contribution de l'entraînement opérant.....</i>	<i>87</i>
9.2.2 <i>Contribution de la quantité de cocaïne consommée.....</i>	<i>90</i>
9.2.3 <i>Contribution d'une exposition chronique à des injections rapides de cocaïne.....</i>	<i>92</i>
9.2.4. <i>Contribution de la tolérance</i>	<i>92</i>
9.2.5 <i>Sensibilisation aux propriétés incitatives de motivation.....</i>	<i>94</i>
9.2.6 <i>Augmentation dans l'attribution de valeur motivationnelle aux stimuli associés avec la drogue.</i>	<i>95</i>
10. IMPLICATIONS POUR LA TOXICOMANIE CHEZ L'HUMAIN	97
11. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	99
12. CONCLUSIONS.....	101
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	102

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	70
FIGURE 2	71
FIGURE 3	72
FIGURE 4	73
FIGURE 5	74
FIGURE 6	75
FIGURE 7	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

6-OHDA	6-hydroxydopamine
AC	Adénylate cyclase
AMPC	Adénosine monophosphate cyclique
BE	Benzoylécgonine
CPP	Test de préférence de place conditionnée
CREB	cAMP response element binding protein
DAT	Transporteur de la dopamine
EME	Ecgonine methyl ester
FR	Ratio fixe
h	Heure
HCl	Acide chlorhydrique
IEG	Gène immédiat précoce
i.v.	Intraveineux
L- DOPA	L-3,4-dihydroxyphénylalanine
LgA	Accès prolongé
LSD	Acide lysergique
PR	Ratio progressif
s	Seconde
SA	Auto administration
ShA	Accès limité
TH	Tyrosine hydroxylase
VMAT2	Transporteur vésiculaire des monoamines 2
VTA	Aire tegmentale ventrale

*The larger the island of knowledge,
the longer the shoreline of wonder.*

-Ralph W. Sockman

REMERCIEMENTS

Je souhaiterais adresser ici tous mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé durant ce projet et qui ont ainsi contribué à la réalisation de ce mémoire. Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de maîtrise, Dr Anne-Noël Samaha, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir guidé à travers tout ce trajet du début à la fin, sans qui ce projet n'aurait jamais vu le jour. Elle a su transmettre ses connaissances et son intérêt pour le sujet, ce qui m'a encouragé à vouloir poursuivre mes études dans ce domaine. De plus, elle s'est toujours montrée à l'écoute, prête à offrir son aide, ses conseils et son temps, et elle m'a encouragée à dépasser mes limites et à viser plus haut.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude à mes collègues de laboratoire, car personne ne comprend mieux ce que l'on vit, que les personnes qui vivent ces moments avec nous. En premier lieu, j'aimerais remercier fortement ma collègue Anne-Marie Bédard, pour sa patience, son encouragement, sa générosité et son soutien. Elle a toujours su être là pour moi. Elle a su apprécier mes réalisations et les bons moments, ainsi que m'aider à travers les moments plus difficiles. Aussi, j'aimerais remercier tous les stagiaires, Irina, Marianna et Karim, qui ont travaillé avec moi durant ces deux dernières années. Ils m'ont aidé énormément durant ce projet. Non seulement est-ce qu'ils ont aidé dans la réalisation des projets, mais ils m'ont inspiré à mieux travailler et à me défier. Nous avons appris ensemble, nous avons ri ensemble, et nous avons vécu pleins de moments inoubliables. Je ne crois pas que ce parcours aurait été pareil sans eux.

J'aimerais aussi adresser mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis qui m'ont toujours encouragée au cours de cette odyssée. J'aimerai surtout remercier mes parents, John et Filitsa Minogianis, mon fiancé, George Lemontzoglou, ainsi que mes deux bonnes amies Nelli et Annie, pour leur amour et support continu. Enfin, j'aimerai aussi remercier toutes les personnes qui ont aidé directement ou indirectement dans la réalisation de ce projet. Je suis extrêmement chanceuse d'avoir autant de bonnes personnes dans ma vie. Leur encouragement et soutien ont été indispensables à la réalisation de ce mémoire, ainsi que toute ma maîtrise.

Introduction

1. La dopamine, les voies dopaminergiques et la récompense

1.1 La dopamine

La dopamine comme neurotransmetteur a été mise en évidence il y a plus de cinquante ans par Arvid Carlsson et ses collègues (Carlsson et al., 1957). Cette molécule appartient à la grande famille des monoamines, mais aussi plus spécifiquement à la famille des catécholamines, qui inclut l'adrénaline et la noradrénaline. Les membres de cette famille sont caractérisés par un centre catéchol et un groupe aminé (Meyer and Quenzer, 2005).

La synthèse de la dopamine implique une série d'étapes qui débute avec la conversion de la tyrosine en 1-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) grâce à l'enzyme tyrosine hydroxylase (TH). Cette étape est très importante, car la TH est l'enzyme limitante la synthèse des trois catécholamines. Par la suite, la DOPA subit une décarboxylation catalysée par l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques pour former la dopamine. Les neurones dopaminergiques sont dépourvus de l'enzyme β -hydroxylase, donc ils ne poursuivent pas la synthèse des autres catécholamines. Ce système de synthèse requiert une bonne régulation afin d'assurer que ces neurotransmetteurs soient toujours disponibles. Ceci débute avec la régulation de la tyrosine hydroxylase; l'enzyme limitante. Cette enzyme est contrôlée par de nombreux facteurs. Premièrement, la TH est régulée par la quantité de dopamine et de noradrénaline présente dans la terminaison nerveuse. Dans ce cas, la présence de hauts niveaux de ces molécules engendre un mécanisme de « feedback » négatif qui inhibe la TH et la synthèse subséquente des catécholamines. La synthèse de la dopamine peut aussi être accélérée par la présence de L-DOPA. Une fois synthétisées, les catécholamines sont transportées et emmagasinées dans des vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2), afin de prévenir leur dégradation. La libération des catécholamines se fait grâce au passage d'un influx nerveux dans la terminaison nerveuse qui permet aux vésicules de se fusionner à la membrane et décharger leur contenu dans la synapse via exocytose. Ici, un autre système de régulation est impliqué où des autorécepteurs, qui sont situés sur les corps cellulaires, les dendrites et les terminaisons des neurones, assurent le maintien de l'homéostasie en diminuant le flux de calcium qui suit l'influx nerveux. Ceci prévient la fusion de la vésicule avec la membrane pré-synaptique (Meyer and Quenzer, 2005, Rang et al., 2003).

La recapture de la dopamine se fait principalement par des transporteurs de la dopamine. Les drogues qui bloquent ce transporteur, par exemple la cocaïne, inhibent la recapture de la dopamine et donc permettent son accumulation dans la synapse. Une fois recapturée, la dopamine est soit remise dans des vésicules pour être libérée plus tard, soit elle est dégradée et éliminée. La dopamine est métabolisée par la monoamine oxydase (MAO) et l'aldéhyde déshydrogénase en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC), qui par la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT), est transformé en acide homovanilique (HVA) (Rang et al., 2003, Tank et al., 1981, Eisenhofer et al., 2004, Kopin, 1985).

1.2 Les voies dopaminergiques

Les neurones dopaminergiques sont regroupés en îlots et sont majoritairement situés dans la substantia nigra pars compacta, l'aire tegmentale ventrale (VTA) et l'hypothalamus, proches de la base du mésencéphale (Meyer and Quenzer, 2005). Ces groupements de neurones se divisent dans les trois voies suivantes: la voie nigro-striée, les voies méso- limbique et méso-corticale et la voie tubérohypophyséale.

1.2.1 La voie nigro-striée

Environ 75% de la dopamine du cerveau se retrouve dans la voie nigro-striée. Cette voie trouve son origine dans les amas de cellules dopaminergiques associées à la substance noire (Rang et al., 2003). Cette structure envoie ses projections via le faisceau médial du télencéphale vers le striatum (caudé-putamen) et le globus pallidus (Anden et al., 1964, Woodburne et al., 1946, Meyer and Quenzer, 2005). Ces deux structures ensemble forment les noyaux basaux. Le putamen, le noyau caudé et le globus pallidus forment ensemble le corps strié, car les neurofibres de projection qui les bordent ou les traversent de façon verticale semblent y dessiner des stries (Marieb, 2005). Les neurones striataux se divisent en deux catégories selon les effets distincts provoqués par la dopamine sur ces neurones, soit les neurones striato-nigrés et les neurones striato-pallidaux (Gerfen et al., 1990, Gerfen, 1992, Gerfen, 2000). La voie nigro-striée est principalement impliquée dans la fonction motrice et le contrôle du mouvement. Son rôle est mis en valeur dans le cas de Parkinsonisme où l'endommagement de cette voie, qui est associé avec une déplétion de dopamine, engendre nombreux troubles moteurs (Kish et al., 1988).

1.2.2 Les voies méso-limbique et méso-corticale

Ces deux systèmes fonctionnent en parallèle. Leurs corps cellulaires sont regroupés dans le mésencéphale où elles retrouvent leur source au niveau de l'aire tegmentale ventrale. La voie méso-limbique projette ses fibres vers les structures limbiques qui incluent le noyau accumbens, l'amygdale, le septum, le tubercule olfactif et le cortex frontal, en traversant le faisceau médial du télencéphale. La voie méso-corticale débute aussi dans le VTA, mais ses projections se concentrent au niveau du cortex préfrontal, orbitofrontal, cingulaire et périrhinal (Camí and Farré, 2003, Rang et al., 2003). Cette voie est considérée très importante dans l'étude de l'addiction, parce que toutes ces drogues d'abus agissent sur ce système. La voie méso-limbique est importante dans le renforcement, la mémoire, les émotions et la motivation, qui sont des aspects importants dans le développement de la toxicomanie (Camí and Farré, 2003).

1.2.3 La voie tubérohypophyséale

Cette voie regroupe des neurones courts qui passent de l'hypothalamus ventral à l'éminence médiale et à la glande pituitaire. Dans cette voie, la dopamine est impliquée dans le contrôle de la sécrétion de la prolactine et l'hormone de croissance (Rang et al., 2003).

1.3 Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques ont été identifiés en 1972 grâce à la découverte que la dopamine stimulait l'adénylate cyclase (AC); l'enzyme responsable du messenger secondaire adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Brown and Makman, 1972, Keabian et al., 1972). De plus, ces récepteurs ne sont pas tous pareils en termes de leurs actions sur cette enzyme. Cette découverte a permis de séparer les récepteurs dopaminergiques en deux populations distinctes selon leurs effets, soit positifs, soit négatifs, sur l'AC (Garau et al., 1978), ainsi que leurs propriétés pharmacologiques et biochimiques (Keabian and Calne, 1979).

Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs métabotropiques. Ils appartiennent à la famille des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G, qui sont caractérisés par la conservation de leurs séquences d'acides aminés, surtout au niveau des sept domaines transmembranaires, et interagissent avec nombreux messagers

secondaires (Jaber et al., 1996). Les principaux récepteurs dopaminergiques sont les récepteurs D1 et D2, qui se retrouvent majoritairement au niveau du striatum et du noyau accumbens. Les récepteurs dopaminergiques sont classés en deux familles: les récepteurs qui ressemblent à D1 et ceux qui se comportent comme le récepteur D2. Ils se différencient notamment par leur effet opposé sur la protéine G et la synthèse du messager secondaire AMPc (Kebabian and Calne, 1979).

1.3.1 La famille des récepteurs dopaminergiques D1

La famille des récepteurs D1 inclut deux récepteurs dopaminergiques, D1 et D5, qui démontrent une forte homologie, stimulent l'adénylate cyclase en interagissant avec la protéine G stimulatrice (Gs) en permettant la synthèse de l'AMP cyclique et possèdent une pharmacologie similaire (Jaber et al., 1996, Meyer and Quenzer, 2005). Le récepteur D1 est très abondant dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le système limbique, le thalamus et l'hypothalamus (Rang et al., 2003). Au contraire, le récepteur D5 est moins exprimé dans le cerveau que D1. Il est présent surtout dans l'hippocampe et les noyaux mamillaire latérale et parafasciculaire du thalamus (Tiberi et al., 1991, Meador-Woodruff et al., 1992). Il est aussi intéressant de mentionner que le récepteur D5, malgré que moins abondant, possède une affinité pour la dopamine qui est dix fois plus importante que celle du récepteur D1 (Sunahara et al., 1991).

1.3.2 La famille des récepteurs dopaminergiques D2

Cette famille de récepteurs dopaminergiques comporte trois récepteurs: D2, D3 et D4. Ces récepteurs sont différents des récepteurs D1, principalement, parce qu'en interagissant avec la protéine G inhibitrice (Gi), ils inhibent la formation d'adénylate cyclase, ce qui diminue la vitesse de formation d'AMPc (Meyer and Quenzer, 2005). Les récepteurs D2 jouent deux fonctions différentes. En premier lieu, ils sont des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Ensuite, ils peuvent aussi fonctionner comme autorécepteurs terminaux ou somato-dendritiques, dépendamment de leur localisation sur l'axone. Les autorécepteurs diminuent la libération de catécholamines en diminuant la quantité de calcium qui entre dans le neurone suite à un influx nerveux. Cet effet prévient la fusion de la vésicule à la fente, l'exocytose et la libération des catécholamines. Les autorécepteurs terminaux et somato-dendritiques agissent de façon différente. Les autorécepteurs terminaux inhibent la libération de neurotransmetteurs dans la synapse. Ceci

est un rôle important lorsque la cellule décharge rapidement, car les autorécepteurs permettent de contrôler les niveaux de neurotransmetteurs. Quant aux autorécepteurs somato-dendritiques, leur activation ralentit la vitesse de décharge de la cellule, ce qui diminue la libération de neurotransmetteurs (Meyer and Quenzer, 2005). Les récepteurs D2 se retrouvent surtout dans le striatum, le tubercule olfactif, le noyau accumbens, la substantia nigra pars compacta, l'aire tegmentale ventrale et la glande pituitaire (Rang et al., 2003). Dans la glande pituitaire, le récepteur D2 est impliqué dans la régulation de la sécrétion de prolactine; l'hormone responsable de la fabrication du lait (Meyer and Quenzer, 2005).

1.4 Le transporteur de la dopamine

Le transporteur de la dopamine (DAT) est une protéine plasmique pré-synaptique qui se trouve sur les terminaisons nerveuses dopaminergiques. Ce transporteur joue un rôle critique dans la terminaison de la signalisation de la dopamine en causant la recapture rapide de ce neurotransmetteur et permettant ainsi le maintien de l'homéostasie dans le système nerveux central (Zhang et al., 2009, Chen and Reith, 2000). Le transporteur de la dopamine appartient à la famille des transporteurs dépendants du co-transport Na^+/Cl^- ; une famille qui inclut aussi les transporteurs de la norépinephrine et la sérotonine (Zhang et al., 2009).

Le DAT est très important dans l'étude de la consommation de psychostimulants dont la cocaïne (Ritz et al., 1987). La cocaïne inhibe la recapture de la dopamine (Heikkila et al., 1975). Cette action résulte en une réduction du déplacement de dopamine de la synapse vers le cytoplasme des terminaisons nerveuses et ainsi prolonge la neurotransmission. La cocaïne inhibe aussi la recapture d'autres monoamines, dont la sérotonine et la norépinephrine, en se liant aux transporteurs de la sérotonine (SERT) et de la norépinephrine (NET), respectivement (Kuhar et al., 1991, Ritz et al., 1987). Par contre, plusieurs études suggèrent que le DAT soit le transporteur associé avec les effets renforçateurs produits lors de la consommation de cette drogue (Ritz et al., 1987, Bergman et al., 1989). Un mécanisme qui pourrait expliquer cet effet serait le fait que le blocage du transporteur dopaminergique par la cocaïne engendre l'augmentation de la dopamine extracellulaire (Kuhar et al., 1991, Wise and Bozarth, 1987). De plus, chez l'humain, la tomographie par émission de positrons a permis de montrer que l'inhibition causée par la

liaison de cocaïne au DAT est impliquée dans les effets subjectifs produits par la cocaïne (Volkow et al., 1997). Il est important de mentionner que le DAT ne serait pas le seul transporteur impliqué dans la toxicomanie. Les études sur les souris transgéniques DAT^{-/-} (souris « knock-out ») et double « knock-out » pour le SERT et/ou NET suggèrent l'implication aussi des transporteurs SERT et NET dans le maintien des propriétés renforçatrices de la cocaïne (Rocha, 2003, Rocha et al., 1998, Uhl et al., 2002).

1.5 Les fonctions de la dopamine et des voies dopaminergiques

La dopamine est impliquée dans nombreuses fonctions du système nerveux. Ce neurotransmetteur est impliqué dans une panoplie de troubles tels que la maladie de Parkinson, la schizophrénie, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, la dépression et l'addiction (Salamone et al., 2005).

Depuis de nombreuses années, il est bien connu que la dopamine, surtout celle retrouvée au niveau de la voie nigro-striée, est impliquée dans la fonction motrice (Barbeau, 1974). L'importance de la dopamine dans le mouvement a été bien démontrée lors de la déplétion de ce neurotransmetteur suite à une lésion par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) ou l'utilisation d'antagonistes comme la réserpine. La déplétion de dopamine et la diminution de la fonction sont contrecarrées par la L-DOPA ou autres agonistes dopaminergiques (Carlsson, 1959, Ungerstedt, 1968). De plus, un déficit en dopamine est considéré comme étant la principale cause de maladies telles que le Parkinsonisme et la maladie de Huntington qui sont caractérisées par des troubles moteurs importants (Carlsson, 1959, Bernheimer et al., 1973).

Il est aussi important de mentionner que le débalancement des niveaux de dopamine touche d'autres fonctions. Par exemple, une déplétion de la dopamine dans le système dopaminergique méso-corticolimbique cause des déficits au niveau de la mémoire (Simon et al., 1986) et de la fonction cognitive (Brozoski et al., 1979). La littérature rapporte un rôle de la dopamine aux niveaux de l'apprentissage, la cognition, les émotions, la faim, le stress et la motivation (Schultz, 2007, Wise, 2004, Salamone et al., 2005, Salamone et al., 1997). Le système dopaminergique est aussi impliqué dans le renforcement et la récompense (Wise and Bozarth, 1987, Wise, 2004, Koob, 1992). Toutes ces fonctions sont

aussi inter-reliées et permettent de mieux comprendre les différentes maladies de compulsion, telles que l'obésité et l'addiction (Schultz, 2007).

Le système méso-corticolimbique, principalement le noyau accumbens, est impliqué dans la récompense et la motivation pour les récompenses naturelles (nourriture, eau et sexe), ainsi que la stimulation électrique et les récompenses artificielles (drogues d'abus et jeu) (Olds and Milner, 1954, Kelley and Berridge, 2002). La récompense fait référence au phénomène où un stimulus entraîne un comportement d'approche ou de consommation et soutient l'apprentissage de nouveaux comportements (Schultz, 2007, Camí and Farré, 2003, White, 1989). Un renforcement se distingue de la récompense par le fait qu'il renforce le lien stimulus-réponse, de manière à augmenter la fréquence du comportement qui précède (White, 1989). À partir de cette liste de fonctions de la dopamine et du système dopaminergique, il est possible de voir que les voies nigro-striée et méso-corticolimbique contribuent de façon importante à la survie.

Plusieurs hypothèses essaient d'expliquer la relation entre la dopamine et l'addiction. Le système dopaminergique, surtout la voie méso-corticolimbique, est impliqué dans le renforcement produit par les drogues d'abus. De nombreuses études ont examiné ce phénomène dans les modèles animaux et chez les humains. Premièrement, toutes les drogues d'abus augmentent la concentration de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988). Par exemple, des études de microdialyse démontrent que l'administration de cocaïne, d'amphétamine, de morphine, d'éthanol et de nicotine augmente la concentration de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens (Pontieri et al., 1995, Pontieri et al., 1996, Di Chiara and Imperato, 1988). Deuxièmement, les antagonistes dopaminergiques diminuent le renforcement de certaines drogues. Par exemple, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques diminuent les actions renforçatrices de plusieurs substances d'abus, tel qu'observé par une réduction de la réponse locomotrice et une baisse de l'auto administration de la drogue chez les rongeurs. Ces substances incluent la nicotine (Corrigall and Coen, 1991), l'amphétamine (Rolinski and Scheel-Krüger, 1973) et l'alcool (Liljequist et al., 1981, Rassnick et al., 1992). Une diminution du niveau d'auto administration de plusieurs drogues d'abus est aussi observée lorsque la neurotransmission dopaminergique est affaiblie ou inhibée par des lésions des neurones dopaminergiques de la voie méso-corticolimbique à l'aide de certaines

neurotoxines comme la 6-OHDA (Lyness et al., 1979, Roberts and Koob, 1982, Roberts et al., 1980, Corrigall et al., 1992). Les souris transgéniques dont le transporteur de la dopamine est absent (DAT^{-/-}) (Thomsen et al., 2009a) ou insensible à la cocaïne (Thomsen et al., 2009b) réduisent leur niveau d'auto administration de cette drogue.

2. La toxicomanie

2.1 Définition et statistiques

La toxicomanie est souvent décrite comme un trouble chronique, dans lequel la recherche et la consommation de drogue sont compulsives et pathologiques, et persistent malgré les nombreuses conséquences négatives de ces comportements (Camí and Farré, 2003). En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé a reporté qu'entre 155 et 250 millions d'individus utilisaient des substances psychostimulantes telles que le cannabis, la cocaïne, l'amphétamine et les opioïdes (UNODC, 2010). Il faut noter que la majorité de ces individus utilisent la drogue de façon récréative ou occasionnelle. Les études épidémiologiques suggèrent que de nombreuses personnes vont expérimenter avec la drogue, mais ce n'est que quelques-unes parmi elles qui vont progresser d'un usage occasionnel à l'addiction. Le pourcentage des personnes dites toxicomanes varie selon la drogue. Par exemple, environ 32 % des consommateurs de tabac, 23 % des utilisateurs d'héroïne, 15 % des consommateurs d'alcool, 9 % des utilisateurs de cannabis et 17 % des consommateurs de cocaïne développent une addiction à leur drogue de choix (Anthony et al., 1994, Anthony and Helzer, 2003).

Dans la littérature, les termes «addiction» et «dépendance» sont souvent assimilables et des spécialistes dans le domaine poussent à ce que le terme «addiction» soit utilisé afin que ce désordre du système de récompense soit distingué de la dépendance physique. Tandis que la dépendance physique est caractérisée surtout par une tolérance physique et le syndrome de sevrage, l'addiction suggérerait plutôt un problème comportemental, soulignant les différences entre l'utilisation compulsive de substances d'abus et la dépendance physique (Maddux and Desmond, 2000). Par contre, le DSM-IV utilise encore le terme de «dépendance aux substances d'abus» pour distinguer les individus ayant un problème sévère d'abus. La dépendance physique suggère plutôt une condition qui se développe suite à l'habitude à la prise de drogue et apparaît comme un état de détresse lors du sevrage de celle-ci. La dépendance physique classique a lieu surtout lors de l'arrêt de consommation d'opiacés, d'alcool et de barbituriques et est caractérisée par la présence de crampes, nausée, convulsions, vomissements, etc. Par contre, la dépendance physique n'est pas présente suite au retrait de toutes les drogues d'abus (e.g. cocaïne et

amphétamine) (Wise and Bozarth, 1987). Ces différences constituent une raison supplémentaire pour faire la différenciation entre l'addiction et la dépendance.

Un individu doit démontrer au moins trois de sept symptômes pour être diagnostiqué comme toxicomane. Premièrement, il doit démontrer des symptômes de tolérance ou de sevrage. Il doit consommer la drogue en grandes quantités ou pour des périodes plus longues que prévues. De plus, il peut y avoir plusieurs tentatives infructueuses de réduire la consommation. L'individu peut aussi passer beaucoup de temps et d'effort afin d'obtenir la drogue. Un autre symptôme qui marque le toxicomane est le fait que la prise de drogue monopolise l'individu et donc fait diminuer l'attention accordée aux activités sociales, occupationnelles et récréatives. Finalement, une personne ayant un problème d'abus continue à consommer la drogue en dépit de problèmes sociaux, économiques ou de santé (APA, 1994).

2.2 Théories de la toxicomanie

Plusieurs théories essaient d'expliquer la transition entre un usage occasionnel de substances d'abus vers la toxicomanie. Les théories principales et leurs limites seront discutées dans le texte qui suit.

2.2.1 Théorie de renforcement positif

Un renforcement positif est défini comme un stimulus environnemental qui augmente la fréquence du comportement qui précède le stimulus (White, 1989). De ce fait, le modèle de renforcement positif suggère que les drogues d'abus sont recherchées et consommées parce qu'elles induisent des effets plaisants, tels que l'euphorie et la relaxation. La substance est consommée pour l'état qu'elle induit et non pour l'état qu'elle soulage (Wise and Bozarth, 1987). Les drogues servent de stimuli positifs, engendrent des conséquences désirables et renforcent le comportement qui précédait la consommation par le sujet. Par exemple, dans le paradigme d'auto administration, les animaux apprennent à appuyer sur un levier pour obtenir de la drogue. Le même effet se retrouve aussi chez les toxicomanes (Meyer and Quenzer, 2005).

Cette théorie suggère que les effets des drogues qui permettent de maintenir la consommation mènent à des changements au niveau de l'état subjectif de l'individu, au niveau de l'humeur, des sensations et de la perception, et ainsi causent des sentiments tels

que l'euphorie et le plaisir (Fischman and Foltin, 1991). Bien que plusieurs études aient montré que les toxicomanes aiment l'intoxication que les substances abusées produisent et que souvent ils désirent ressentir cet état euphorique (Hekimian and Gershon, 1968), ceci n'explique pas entièrement le développement de l'addiction ni la rechute après de longues périodes d'abstinence. Premièrement, et contrairement à ce qui est attendu, il se peut qu'une drogue abusée ne produise que peu d'effets plaisants ou qu'elle produise des effets dysphoriques. Cette dysphorie se voit surtout lors de l'expérimentation initiale avec l'alcool, la nicotine et les opiacés (Wise and Bozarth, 1987, Robinson and Berridge, 1993). Robinson et Berridge énumèrent de nombreuses autres critiques du modèle de renforcement positif (Robinson and Berridge, 1993). Ils expliquent que les sensations d'euphorie et de plaisir devraient être démesurées, si elles étaient responsables du développement de l'addiction. Ces sensations devraient être si grandes que même le souvenir de l'expérience de consommation devrait provoquer la recherche et la prise de drogue compulsive, mais comme ces auteurs précisent, ceci n'est pas le cas. De plus, ils mentionnent que l'auto administration est maintenue en l'absence du plaisir subjectif (Fischman, 1989, Lamb et al., 1991) et donc cette sensation n'est pas nécessaire à la recherche et consommation de drogue. Se faisant, il n'y a pas de relation nette entre l'habileté d'une drogue à produire de l'euphorie et son potentiel addictif.

2.2.2 Théorie de renforcement négatif

La théorie de renforcement négatif postule que la drogue est recherchée et consommée afin d'empêcher ou de soulager des états déplaisants. Dans ce cas, un renforcement négatif augmente la probabilité de chercher et consommer la drogue en mettant fin à un état qui serait aversif (Wise and Bozarth, 1987). L'état aversif est expliqué dans la littérature par deux hypothèses : la dépendance physique et l'automédication.

La dépendance physique est une condition qui se développe suite à la consommation de drogue de façon chronique et répétée et apparaît lorsque la prise de drogue est discontinuée (Wise and Bozarth, 1987). Selon cette hypothèse, la drogue est consommée afin de soulager les symptômes déplaisants (douleur, nausée, anxiété, transpiration, agitation, crampes, convulsions, etc.) qui sont associés avec le sevrage de drogues d'abus, principalement avec les opioïdes, ainsi qu'aux stimuli environnementaux associés avec la prise de drogue (Robinson and Berridge, 1993).

Une deuxième application du renforcement négatif serait l'automédication. Selon cette hypothèse, les individus possèdent des vulnérabilités d'autorégulation, c'est-à-dire des difficultés à contrôler leurs émotions, leurs relations, leur estime de soi et leur prise en charge. Cette hypothèse suggère que ces personnes vulnérables consomment la drogue afin de soulager ces symptômes (dépression, douleur, anxiété) préexistants dans leur vie ou afin de ressentir des émotions, indépendamment de l'usage de drogues (Khantzian, 1985, Khantzian, 1997, Robinson and Berridge, 1993).

Par contre, de nombreuses observations ont permis de démontrer que la dépendance physique n'est ni nécessaire ni suffisante pour expliquer le développement de l'addiction. Robinson et Berridge résument les critiques de la théorie de renforcement négatif (Robinson and Berridge, 1993). Premièrement, les humains et les animaux s'auto administrent des opioïdes à des doses qui ne produisent ni de la dépendance physique, ni des symptômes de sevrage. De plus, le risque de rechute suite à de longues périodes d'abstinence reste très élevé et ceci longtemps après que les symptômes de sevrage aient disparus (Wikler, 1973). Plusieurs substances utilisées en tant que médicaments, par exemple l'imipramine (Kramer et al., 1961, Shatan, 1966), produisent des symptômes de sevrage, mais ne sont pas normalement utilisées pour autres raisons que le traitement médical. Aussi, d'autres études ont démontré que le désir de consommer une substance d'abus est maximal immédiatement après la première dose, lorsque les effets plaisants sont encore présents et que les symptômes de sevrage sont absents ou au niveau le plus faible (Jaffe et al., 1989). Ces points, ainsi que de nombreuses autres critiques (voir Robinson & Berridge, 1993), suggèrent que le renforcement négatif n'est pas nécessaire dans le développement et le maintien de l'addiction.

2.2.3 Théorie de la sensibilisation incitative

Même s'il serait beaucoup plus facile d'expliquer le développement de l'addiction par une recherche de plaisir ou le soulagement de symptômes désagréables, les critiques énumérées ci-dessus montrent que ces idées n'expliquent pas complètement la toxicomanie. En 1993, Robinson et Berridge ont développé une autre théorie, la théorie de l'attribution pathologique d'une valeur motivationnelle à un stimulus ou <<the incentive sensitization theory>>, afin d'expliquer la transition entre l'usage récréatif et l'addiction aux substances d'abus (Robinson and Berridge, 1993). Cette théorie explique que la consommation de

drogues d'abus rend le système de récompense hypersensible. Cette sensibilisation crée un désir de plus en plus élevé pour ces drogues et elle aggrave les comportements de recherche et de prise de drogue. De plus, ils mettent l'accent sur la différenciation entre *aimer* et *désirer* la drogue. Ils postulent que les processus psychologiques et les substrats neuronaux qui sont associés avec le plaisir et les effets subjectifs provoqués par la drogue seraient différents de ceux qui attribuent la valeur motivationnelle et rendent la drogue désirable (Robinson and Berridge, 2001).

Lors de l'expérimentation, la sensibilisation aux drogues d'abus est facilement observée par la sensibilisation comportementale créée suite à l'administration répétée de ces substances. La sensibilisation psychomotrice est manifestée par l'activation progressive et persistante de l'activité locomotrice des animaux suite à une exposition répétée à une drogue (Robinson and Becker, 1986, Anagnostaras and Robinson, 1996, Stewart and Badiani, 1993). La sensibilisation psychomotrice est induite par le fait que de nombreuses substances d'abus activent le système dopaminergique méso-télencéphalique. Leur administration répétée rend ce système de plus en plus hypersensible, ainsi augmentant les effets psychomoteurs induits par la drogue (Robinson and Berridge, 1993). La sensibilisation psychomotrice peut être étudiée de différentes façons dans le laboratoire. Par exemple, l'augmentation des effets moteurs provoqués par certaines substances d'abus peut être mesurée par les niveaux de locomotion et de stéréotypie (Schjöring, 1971, Segal and Mandell, 1974), de comportement rotationnel chez des animaux ayant une lésion unilatérale dans le substantia nigra du cerveau (Robinson, 1984) et de leur habilité de grimper dans une cage (Martres et al., 1977).

Les symptômes de sensibilisation psychomotrice aux psychostimulants à des doses faibles incluent l'augmentation de l'activité locomotrice, du reniflement, des mouvements de la tête et de l'élévation de l'animal sur ses pattes arrières (Robinson and Becker, 1986). À des doses plus élevées, les animaux développent un comportement stéréotypé qui peut être caractérisé par la diminution de la locomotion et l'augmentation des mouvements répétitifs de la tête et des membres antérieurs, un reniflement intense, ainsi que l'augmentation de léchage et de morsures (Robinson and Becker, 1986).

De nombreuses études ont démontré que la pré-exposition aux psychostimulants facilite l'acquisition de l'auto administration (Piazza et al., 1990, Horger et al., 1992,

Horger et al., 1990, Valadez and Schenk, 1994). L'exposition à la cocaïne, l'amphétamine, la morphine et à d'autres drogues d'abus permet d'augmenter l'approche vers les stimuli associés à ces drogues dans le paradigme de préférence de place conditionnée (Lett, 1989, Shippenberg and Heidbreder, 1995, Shippenberg et al., 1996). Finalement, lors de la mesure de la motivation à obtenir la drogue, les animaux déjà sensibilisés aux effets de la drogue travaillent plus fort pour obtenir la drogue que les animaux non-sensibilisés (Mendrek et al., 1998, Lorrain et al., 2000).

L'étude des effets des substances d'abus sur l'activation psychomotrice est très importante dans l'addiction parce que les substrats neuronaux qui sont responsables de ces effets sont aussi impliqués dans les effets de récompense des drogues, ce lien étant le système dopaminergique méso-corticolimbique (Wise and Bozarth, 1987). Il faut aussi mentionner que la sensibilisation par les drogues ne se fait pas seulement au niveau de l'activation psychomotrice, mais aussi envers les propriétés incitatives de motivation de cette drogue et les stimuli qui y sont associés avec cette expérience. Ceci pourrait donc pousser le développement de la toxicomanie, car plus la drogue est consommée, plus la valeur motivationnelle de la prise de drogue et des stimuli associés augmente, ce qui augmente le risque de rechute, même après de longues périodes d'abstinence (Robinson and Berridge, 1993).

Chez l'humain, les premières preuves de sensibilisation découlent d'études sur la psychose causée par les psychostimulants (Robinson and Becker, 1986, Satel et al., 1991, Sato et al., 1983). Ces études suggèrent qu'il existe une augmentation graduelle des effets psychotomimétiques suite à l'exposition chronique aux psychostimulants. Plus récemment, Strakowski et Sax ont démontré qu'un deuxième traitement d'amphétamine augmente les effets psychomoteurs observés lors de la première dose (Strakowski et al., 1996). De plus, une troisième dose administrée de façon intermittente permet de voir l'augmentation progressive de ces effets psychomoteurs, qui incluent une élévation de l'activité motrice et du taux de clignotement des yeux (Strakowski and Sax, 1998, Boileau et al., 2006).

En conclusion, la théorie de la sensibilisation incitative est importante parce que l'hypersensibilisation du système dopaminergique, telle qu'observée par différents effets dans le comportement du sujet exposé à la drogue, impliquerait des neuroadaptations dans les régions de la récompense du cerveau, ce qui induirait un désir pathologique et mènerait

à la recherche et la prise de drogue de façon compulsive (Anagnostaras and Robinson, 1996, Robinson and Berridge, 1993).

2.3 Facteurs impliqués dans la toxicomanie

La toxicomanie est un trouble très complexe. Plusieurs facteurs génétiques, biologiques, environnementaux, psychologiques et sociaux sont impliqués.

2.3.1 Variabilité individuelle

2.3.1.1 Prédispositions génétiques

Plusieurs facteurs génétiques ont été impliqués dans le risque de développement de l'addiction. Des études sur des jumeaux monozygotes et dizygotes démontrent une héritabilité d'au moins 40% pour les addictions à l'alcool, la nicotine et autres substances d'abus (Uhl, 1999). Plusieurs facteurs génétiques préviennent le développement de la toxicomanie chez les individus qui expérimentent avec ces substances. Par exemple, une variation allélique pour les gènes de l'alcool déshydrogénase et/ou de l'aldéhyde déshydrogénase chez la population asiatique encode un isoenzyme dont la fonctionnalité est réduite. Ceci a comme conséquence de causer nombreux effets adverses chez ces individus, ce qui diminue leur risque d'abuser l'alcool (Thomasson et al., 1993). Un polymorphisme dans la région du promoteur du gène prodynorphine comportant 3 ou 4 copies d'une répétition de 68 paires de base, plutôt que 1-2 copies, sera impliqué dans la protection contre l'abus à la cocaïne (Chen et al., 2002). De plus, des études chez des individus dépendants à la nicotine ont démontré que ceux qui présentaient un allèle défectueuse du cytochrome P-450 2A6 (*2 et *4), impliquant un métabolisme moins fonctionnel, n'étaient pas protégés contre la dépendance à la nicotine, mais fumaient moins de cigarettes que les individus avec des allèles normales (Rao et al., 2000).

À l'inverse, certaines variations génétiques peuvent rendre les individus plus susceptibles de consommer de la drogue et devenir toxicomanes. Un polymorphisme Leu7Pro du neuropeptide Y rend les porteurs à risque pour la dépendance à l'alcool (Lappalainen et al., 2002). Nombreux polymorphismes nucléotidiques (SNP) ont été découverts au niveau du gène codant le récepteur opioïde mu. Un de ces polymorphismes est une substitution A118G, qui crée un changement aux niveaux des sites de N-glycosylation. Cette modification change la liaison entre le récepteur et la beta-endorphine,

modifiant ainsi ses propriétés et augmentant le risque d'abus à l'héroïne et aux autres opiacés (Bond et al., 1998).

2.3.1.2 Traits de personnalité

Certains traits de personnalité peuvent aussi prédisposer les individus à l'addiction. Les personnes qui démontrent des traits associés à une grande recherche de nouveauté et de sensations, l'impulsivité et la prise de risque, ainsi que peu de sens de peur et d'évitement de mal seraient plus aptes à expérimenter avec les substances addictives et seraient donc plus à risque de devenir toxicomanes (Ball et al., 1994, Ball et al., 1999).

2.3.1.3 Co-morbidité

Les individus souffrant de troubles psychiatriques (schizophrénie, anxiété, dépression, phobies et trouble de personnalité antisociale) démontrent une incidence élevée d'abus de drogues et de toxicomanie (Regier et al., 1990, Grant and Harford, 1995, Merikangas et al., 1998). L'Organisation Mondiale de la Santé estime que ces individus sont trois fois plus à risque de développer des troubles de toxicomanie que les individus sains (UNODC, 2010).

2.3.2 Environnement

Les conditions environnementales jouent un rôle important dans la toxicomanie (Falk et al., 1982).

2.3.2.1 Les stimuli environnementaux

L'environnement dans lequel la drogue est administrée et les stimuli environnementaux associés à la drogue peuvent moduler les effets comportementaux et les effets subjectifs de la drogue, ainsi influençant la possibilité de réutiliser cette drogue même après sa discontinuation. Par exemple, les images de lieux d'achats locaux de drogue, de lieux d'injections, de l'action de s'administrer la drogue, de comportements suivant l'injection et de matériel d'injection (seringues, pipes, sachets de drogue, etc.) sont tous des stimuli associés avec la consommation de drogues d'abus, car ils sont associés avec des épisodes d'usage de drogue vécus dans le passé et servent d'indices référant à la disponibilité de drogue (Childress et al., 1988, Childress et al., 1993).

Lors de l'administration de drogues, des indices environnementaux neutres peuvent acquérir un état motivationnel positif similaire à celui associé à la drogue. Le changement

des propriétés motivationnelles de ce stimulus neutre est dû au conditionnement Pavlovien. Après quelques appariements avec le stimulus non-conditionné (l'effet direct de consommer la drogue), les stimuli environnementaux (événements, objets, son, lumière, etc.) présents lors de l'administration vont devenir des stimuli conditionnés et développeront la capacité d'évoquer une réponse secondaire similaire à l'administration de drogue. Ces stimuli vont donc avoir un fort pouvoir d'attraction pour l'individu en question (Siegel, 2005, Stewart et al., 1984).

Les stimuli associés aux drogues sont importants dans la toxicomanie parce qu'ils favorisent des comportements de recherche de drogue. Premièrement, les stimuli associés aux drogues d'abus peuvent motiver les toxicomanes à aller chercher et consommer la drogue (Ehrman et al., 1992). De plus, les stimuli conditionnés peuvent aussi provoquer la compulsion chez le toxicomane, où il y aura perte de contrôle et l'incapacité de résister au désir de consommer la drogue associée aux stimuli (O'Brien et al., 1998). Les toxicomanes ont de la difficulté à résister à ces stimuli. Ces symptômes d'envie intense peuvent provoquer la rechute chez un individu susceptible et ceci malgré une période d'abstinence prolongée et l'absence de symptômes de sevrage (Wit and Stewart, 1981, Meil and See, 1996). C'est pour cette raison qu'une partie de la thérapie contre l'addiction nécessite la diminution de ces réponses conditionnées (Childress et al., 1988).

2.3.2.2 Le stress

L'exposition à des événements stressants ou à des stressors à un moment critique de la vie d'un individu pourrait prédisposer certains individus à initier un comportement de prise de drogue (Sinha, 2008). En effet, des études animales ont démontré que le stress, physiologique ou psychologique, est associé à la consommation abusive des substances d'abus dont la cocaïne (Goeders, 2002, Miczek et al., 1996), l'héroïne (Shaham and Stewart, 1994) et l'alcool (Volpicelli et al., 1990). De plus, ces modèles démontrent que le stress facilite la rechute après de longues périodes d'abstinence (Lê et al., 1998, Shaham and Stewart, 1995). L'explication exacte n'est pas encore résolue, mais il serait possible que le stress causerait des modifications au niveau des systèmes neurobiologiques qui sont aussi impliqués dans la récompense et la motivation, ce qui augmenterait la réponse de ces systèmes aux drogues (Piazza and Le Moal, 1998, Shalev et al., 2000).

2.3.3 Changements neuronaux persistants

L'exposition répétée aux drogues engendre de nombreux changements moléculaires, cellulaires et morphologiques dans les structures impliquées dans les voies de récompense (voir (Nestler, 2005, Nestler, 2001)).

2.3.3.1 Changements moléculaires

Un rôle de la recherche sur l'addiction a pour but d'identifier comment les drogues d'abus changent le cerveau pour mener à l'addiction. Un domaine de cette recherche est concentré sur l'identification de facteurs de transcription qui seraient modifiés dans les systèmes de récompense. Un des mécanismes de neuroadaptation est l'induction de la famille Fos des gènes immédiats précoces (IEG) (Nestler et al., 2001). En particulier, le facteur de transcription Δ FosB s'accumule dans les régions du noyau accumbens et du striatum dorsal suite à l'administration chronique de la cocaïne, l'amphétamine, la nicotine, la morphine, l'alcool et la phencyclidine (McClung et al., 2004). La surexpression de Δ FosB par les drogues est aussi associée à la sensibilisation envers les effets de certaines drogues, et ainsi l'induction de Δ FosB pourrait prolonger la sensibilisation aux drogues (Nestler et al., 2001). Un deuxième mécanisme de neuroadaptation provoqué lors de l'administration chronique de la cocaïne, l'amphétamine et les opiacés est la phosphorylation du facteur de transcription <<cAMP response element binding protein>> (CREB) dans le noyau accumbens (Nestler, 2005). De plus, bien que son rôle dans l'addiction soit encore méconnu, des études récentes ont démontré que l'administration chronique de drogues d'abus engendre la surexpression de CREB dans la coquille du noyau accumbens, ce qui augmente la motivation pour obtenir la cocaïne (Larson et al., 2011).

2.3.3.2 Changements structuraux au niveau neuronal

Bien que de nombreuses études se concentrent sur les changements biochimiques et moléculaires causés par la prise de drogues d'abus, il est aussi intéressant d'examiner la neuroadaptation qui a lieu au niveau structurel des neurones. Des études récentes ont examiné les effets de psychostimulants sur les neurones épineux moyens dans les régions de la récompense du cerveau. L'importance des neurones épineux moyens dans l'addiction provient du fait que ces neurones épineux sont impliqués dans la signalisation excitatrice du cerveau (Shepherd, 1996). Les études sur ces neurones montrent que les psychostimulants produiraient de nombreux changements dans l'organisation des dendrites. L'administration

de l'amphétamine et de la cocaïne mènerait à l'augmentation de l'arborisation dendritique et de la densité épineuse des dendrites sur les neurones épineux moyens dans le noyau accumbens et les cellules pyramidales du cortex préfrontal (Robinson and Kolb, 1997, Robinson et al., 2001, Robinson and Kolb, 1999a). Par ailleurs, ce même groupe de recherche a déterminé que la morphine produisait l'effet contraire, caractérisé par la diminution de l'arborisation et de la densité épineuse dans le noyau accumbens, le cortex frontal et pariétal (Robinson and Kolb, 1999b). Le traitement chronique à la morphine a aussi été associée à des changements dans la morphologie des neurones dopaminergiques méso-limbiques, notamment la diminution de leur taille (Sklair-Tavron et al., 1996).

2.3.4 Caractéristiques de la substance

2.3.4.1 Les particularités des drogues

En plus de facteurs biologiques, génétiques et environnementaux, des caractéristiques de la drogue elle-même seraient aussi impliquées dans la transition vers la toxicomanie. Il faut considérer les paramètres pharmacocinétiques de la drogue, tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de celle-ci. Par exemple, si la drogue est absorbée rapidement, elle sera transportée et concentrée au cerveau plus rapidement. Lors du métabolisme de la drogue, il se peut que les métabolites produits soient inactifs (par ex., les métabolites inactifs de la cocaïne : écgonine méthyl ester et benzoylecgonine (Jones, 1984)) ou, au contraire, plus actifs que la substance parentale (par ex., le métabolite de prazepam : nordiazepam (Caccia and Garattini, 1990)), ce qui ferait varier l'effet de cette substance. Par ailleurs, l'élimination rapide de la drogue consommée serait associée avec une plus grande auto administration de drogue et l'apparition de symptômes de sevrage plus immédiats (Farré and Camí, 1991). Bien que le transport des substances d'abus à travers la barrière hémato-encéphalique impliquerait possiblement le travail de transporteurs (par exemple, pour l'amphétamine voir Pardridge and Connor (1973)), les propriétés physicochimiques de la substance joueraient aussi un rôle dans son potentiel d'abus. Les différences au niveau du transport (actif ou passif), du courant sanguin, de l'ionisation de la molécule et de sa solubilité sont des exemples de caractéristiques qui influencent le passage de la molécule à travers la barrière hémato-encéphalique pour qu'elle arrive à ses cibles dans le cerveau (Farré and Camí, 1991). Les formulations de la substance sont aussi importantes dans la consommation de la drogue. Par

exemple, une substance qui serait hydrosoluble serait plus facilement injectée, une formulation plus volatile permettrait de bien inhaler les vapeurs du produit et la résistance à la chaleur permettrait qu'une molécule soit plus facilement fumée (Farré and Camí, 1991).

2.3.4.1 La vitesse d'administration de la drogue

L'addiction est un problème complexe sachant que plusieurs facteurs mettent un individu à risque de devenir toxicomane. Il est généralement bien accepté que plus la vitesse d'apparition des effets des drogues est rapide, plus le risque d'abus est grand (Schindler et al., 2009). Alors, les drogues, les conditionnements et les voies d'administration qui permettent la concentration rapide de hauts niveaux de drogue dans le cerveau seraient plus importants dans le développement de l'addiction. Plusieurs observations supportent ce concept. Chez l'humain, l'administration de pentobarbital sodique en une seule dose ou divisée en plusieurs parties mène à la même concentration plasmatique de la drogue dans le sang. Par contre, les effets subjectifs sont beaucoup plus prononcés chez ceux qui reçoivent toute la dose rapidement, plutôt que divisée dans le temps (de Wit et al., 1992). La vitesse à laquelle la drogue d'abus arrive à ces cibles dans le cerveau est un facteur important dans la détermination de son potentiel d'abus. Ceci se voit dans les différences d'abus de drogues appartenant à la même famille. Par exemple, l'héroïne entre dans le cerveau et active ses récepteurs cibles plus rapidement que la méthadone, ce qui explique pourquoi la méthadone est moins addictive et est utilisée pour le traitement contre la toxicomanie à l'héroïne (Oldendorf et al., 1972). Les drogues qui sont le plus souvent abusées sont administrées par des routes qui assurent la production la plus rapide de leurs effets. Par exemple, l'administration de la cocaïne par des voies plus rapides (injection intraveineuse ou fumer du crack) engendre un plus grand risque de toxicomanie et plus de conséquences sévères que lorsqu'elle est prise par la voie intranasale, une voie considérée plus lente (Hatsukami and Fischman, 1996). Fumer une cigarette augmente le risque d'abus de la nicotine, contrairement à sa consommation en mâchant le tabac ou en utilisant le patch transdermique (Benowitz, 1996). Malgré ces nombreux exemples, le mécanisme derrière le fait que la vitesse d'injection rapide de drogue engendre un potentiel d'addiction supérieur reste méconnu.

2.4 Régions du cerveau impliquées dans la toxicomanie

2.4.1 Les régions principales

Les techniques d'imagerie permettent d'identifier et de mieux comprendre les effets des drogues d'abus sur le cerveau. De plus, elles permettent d'étudier l'implication des facteurs génétiques, biologiques et environnementaux dans la toxicomanie (Volkow et al., 2003). Les études de Volkow et ses collègues (2003) ont permis de modéliser le réseau des quatre circuits impliqués dans l'addiction : 1) le circuit de la récompense (le noyau accumbens et le pallidum ventral), 2) le circuit de la motivation (le cortex orbitofrontal), 3) le circuit de la mémoire et de l'apprentissage (l'amygdale et l'hippocampe) et 4) le circuit de contrôle du comportement (le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur). Ces circuits sont directement innervés par les voies dopaminergiques et interagissent aussi entre eux pour développer la toxicomanie chez l'individu.

2.4.2 Le noyau accumbens

Le noyau accumbens, la région terminale majeure du système mésocorticolimbique, est reconnu comme la principale cible des drogues d'abus (Everitt and Robbins, 2005). Une des propriétés importantes des drogues d'abus est le fait que la majorité des substances abusées par l'humain augmentent les concentrations de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens (Di Chiara and Imperato, 1988). Cette structure est divisée en deux régions, le cœur « core » et la coquille « shell », définies par leurs caractéristiques anatomiques et fonctionnelles différentes. La coquille du noyau accumbens serait impliquée dans les fonctions émotionnelles et motivationnelles via ses projections vers l'amygdale, l'hypothalamus latéral et la matière grise centrale. Quant à lui, le cœur du noyau accumbens, qui pourrait avoir des innervations en lien avec la voie dopaminergique nigro-striée, serait impliqué plutôt dans les fonctions somato-motrices (Deutch and Cameron, 1992, Pontieri et al., 1996).

L'auto administration intraveineuse de morphine, cocaïne et amphétamine augmente la relâche de dopamine principalement dans la coquille du noyau accumbens (Pontieri et al., 1995). Des lésions dans le noyau accumbens par la neurotoxine 6-OHDA inhibent la réponse locomotrice provoquée par l'amphétamine (Kelly et al., 1975) et abolit le comportement d'auto administration chez des rats précédemment entraînés (Lyness et al.,

1979). Enfin, le noyau accumbens serait aussi impliqué dans les propriétés renforçatrices de stimuli associés avec la drogue (stimuli conditionnés) (Everitt and Robbins, 2005). Ces données suggèrent que le noyau accumbens serait important dans la toxicomanie.

2.5 Modèles animaux de la toxicomanie

2.5.1 Conditionnement opérant

Les techniques de conditionnement opérant sont souvent utilisées dans les études de la toxicomanie pour mesurer les effets des drogues d'abus sur l'individu ou l'animal qui les consomme (Meyer and Quenzer, 2005). Le conditionnement opérant est une procédure d'apprentissage associatif. L'apprentissage se présente par un changement dans le comportement et dépend de la réponse du sujet envers les stimuli environnementaux. Cette réponse produit une conséquence. Lorsque le comportement est suivi par un stimulus renforçant, la probabilité que ce comportement soit refait augmente. Alors, plus la relation entre le stimulus et la réponse est renforcée, plus l'individu devient conditionné à la réponse et plus cette réponse risque d'être répétée (Schuster and Thompson, 1969). Par exemple, lorsqu'un rat affamé placé dans une cage opérante apprend que peser sur le levier lui donne une pellette de nourriture, il va trouver cette réponse récompensante et va vouloir continuer à peser sur le levier.

Dans le cas de la toxicomanie, une drogue qui est renforçatrice est une drogue qui va engendrer la répétition du comportement opérant nécessaire pour sa consommation dans le future (Schuster and Thompson, 1969, Pickens and Harris, 1968, Panlilio and Goldberg, 2007). Deux techniques de conditionnement opérant souvent utilisées dans l'étude de la toxicomanie sont l'autostimulation intracrânienne et l'auto administration (Meyer and Quenzer, 2005).

2.5.1.1 Autostimulation intracrânienne

L'autostimulation intracrânienne (ICSS) permet à l'animal de s'injecter un faible courant électrique dans une région spécifique du cerveau grâce à une électrode implantée directement dans la région étudiée (Meyer and Quenzer, 2005). L'utilisation de cette technique dans la récompense a débuté avec les études d'Olds et de Milner qui ont déterminé que les animaux s'auto administrent une stimulation électrique dans certaines régions du cerveau (l'aire tegmentale ventrale, le cortex préfrontal, le septum et le noyau

accumbens). Cette stimulation produit un renforcement positif équivalent à celui qui est produit par une récompense primaire telle que l'eau, la nourriture et le sexe (Olds and Milner, 1954). Il est présumé que l'animal qui travaille pour avoir une stimulation électrique, en pesant sur un levier pour avoir le courant, veut activer un groupe de neurones particuliers. Cette action permet la libération de neurotransmetteurs des terminaisons nerveuses et ainsi produit un effet renforçateur. Ce qui est intéressant avec les drogues d'abus est le fait que le prétraitement d'animaux avec certaines substances d'abus dont la cocaïne (Markou and Koob, 1991), l'amphétamine (Kokkinidis and Zacharko, 1980) et la nicotine (Pradhan and Bowling, 1971), augmente l'effet renforçateur de la stimulation électrique et ainsi augmente le désir de l'animal à s'auto stimuler encore plus. Le mécanisme suggéré est que ces drogues diminuent le seuil de récompense de cette stimulation au niveau du système de récompense, rendant ces drogues potentiellement plus addictives (Kornetsky et al., 1979). Ce modèle est donc intéressant dans l'étude des substances d'abus et leurs actions sur les voies de la récompense.

2.5.1.2 Auto administration

L'utilisation de ce paradigme a débuté en 1962 lorsque Weeks a démontré que les rats étaient capables d'apprendre à appuyer sur un levier et s'auto administrer eux-mêmes la morphine (un renforçateur) livrée par voie intraveineuse via un cathéter implanté dans la veine jugulaire (Weeks, 1962). Depuis, l'auto administration de la majorité des drogues abusées par l'humain (stimulants du système nerveux central, opiacés et dépresseurs du système nerveux central) a été confirmée, à l'exception des hallucinogènes comme le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et la mescaline (Schuster and Thompson, 1969, Yokel, 1987, Altman et al., 1996). D'autre part, les animaux, comme les humains, ne s'auto administrent pas l'aspirine, les antidépresseurs et les antipsychotiques (Meyer and Quenzer, 2005). La technique d'auto administration s'est donc avérée un outil précieux pour l'étude des drogues ayant un potentiel d'abus et pour la mesure des propriétés renforçatrices de celles-ci. Une description de cette technique suit.

Premièrement, un cathéter est introduit dans la veine de l'animal permettant l'accès direct de la drogue dans le système circulatoire. Ensuite, l'animal est placé dans une cage opérante où il doit effectuer un travail opérant (e.g. appuyer sur un levier ou insérer le museau dans un réceptacle) pour obtenir des injections de drogue par voie intraveineuse.

Dans ce paradigme, plusieurs paramètres peuvent être manipulés, notamment l'horaire de renforcement. Deux horaires de renforcement différents ont été utilisés dans notre étude: le ratio fixe (FR) et le ratio progressif (PR). Dans le premier cas, le programme de renforcement à ratio fixe se caractérise par la nécessité d'appuyer un nombre fixe de fois sur le levier (ex., 1, 2 5 ou 10 fois) afin d'être récompensé par l'infusion de drogue (Panlilio and Goldberg, 2007). Ce type de programme est utile dans l'étude du taux de prise de drogue (Arnold and Roberts, 1997). De plus, il est utilisé dans l'examen préliminaire de drogues possédant un risque d'abus élevé (Arnold and Roberts, 1997). Par contre, ce programme n'est pas utile dans la détection de changements dans les effets renforçateurs des drogues d'abus parce que le niveau d'auto administration peut être insensible aux changements dans le renforcement produits par cette drogue (Arnold and Roberts, 1997). En effet, l'efficacité relative de renforcement d'une drogue, c'est-à-dire l'habileté d'un renforçateur de maintenir un comportement (Griffiths et al., 1979), est mesurée par le programme de renforcement à ratio progressif (PR). Dans ce paradigme, le nombre d'appuis nécessaire pour obtenir une injection de drogue augmente exponentiellement avec chaque injection successive, jusqu'à ce que l'animal abandonne et cesse d'appuyer. La dernière exigence atteinte (ratio) sur le programme à PR est nommé le point de rupture ou «breakpoint». C'est le point crucial où l'animal cesse de répondre et il sert à mesurer la motivation de l'animal à obtenir la drogue. Ce programme permet d'étudier la persistance du comportement de consommation, plutôt que le taux de réponse. Ceci est important parce que l'auto administration de drogues d'abus modifie souvent la fréquence de la réponse opérante, mais ces changements ne sont pas nécessairement reliés à l'efficacité renforçatrice de la drogue consommée (Panlilio and Goldberg, 2007, Richardson and Roberts, 1996). Ce programme de renforcement peut aussi être utilisé pour étudier la rechute suite à une période d'abstinence provoquée par les stimuli préalablement associés à la drogue (Meil and See, 1996, Crombag and Shaham, 2002), par le stress (Shaham and Stewart, 1995, Erb et al., 1996) et par les injections d'amorçage ou «priming injections» de drogue (Wit and Stewart, 1981, Wit and Stewart, 1983, Lê et al., 1998).

2.5.2 Test de préférence de place conditionnée

Le test de préférence de place conditionnée ou «conditioned place preference» (CPP) est basé sur le principe de conditionnement classique entre les effets d'une drogue et son environnement (Meyer and Quenzer, 2005). Ce paradigme nécessite une cage

composée de deux compartiments distincts au niveau visuel, olfactif et/ou tactile. En principe, le protocole du CPP se divise en trois parties. La première phase consiste en un pré-test, pendant lequel se fait l'estimation du temps passé dans chaque compartiment par les animaux pouvant traverser librement d'un côté à l'autre. Par la suite, durant la phase de conditionnement, l'animal est exposé à la drogue dans un environnement, tandis qu'il ne rencontre aucun stimulus dans l'autre milieu pendant plusieurs sessions d'expérimentation. Finalement, la division entre les deux compartiments est enlevée et l'animal peut circuler entre les deux milieux sans recevoir aucun traitement (Balster, 1991, Carboni and Vacca, 2003). Par conditionnement classique, les stimuli initialement neutres dans le compartiment dans lequel la drogue était administrée acquièrent les propriétés incitatives qui sont associées avec la drogue. Ceci résulte dans l'augmentation du temps passé dans le milieu où la drogue était administrée. Le phénomène de préférence de place conditionnée est suscité par de nombreuses drogues d'abus dont les psychostimulants, les opiacés, la nicotine, l'éthanol et les cannabinoïdes (Carboni and Vacca, 2003).

3. La cocaïne

3.1 Description, historique et statistiques

La cocaïne provient de la feuille de l'arbrisseau *Erythroxylon coca* qui est cultivé en Amérique du Sud, principalement en Bolivie, Colombie et Pérou (NIDA, 1999). La consommation de cette plante date de plus de 5000 ans, lorsqu'elle était consommée par ingestion pour augmenter l'énergie, enlever la fatigue et diminuer la faim. Ce n'est que dans les années 1860 qu'Albert Niemann a isolé le composé actif de la feuille de coca et qu'elle a été utilisée en médecine comme anesthésiant pour les chirurgies des yeux, du nez et de la gorge (Stolberg, 2011). À cette époque, les propriétés stimulatrices de la cocaïne ont fait que cette substance a été ajoutée dans de nombreux produits commerciaux, tels que le thé, le vin et la Coca Cola (Warner, 1993). De nos jours, l'utilisation médicinale de la cocaïne consiste encore principalement d'anesthésiant des muqueuses de la cavité orale, laryngale et nasale, mais son utilisation en ophtalmologie a diminuée à cause de la toxicité cornéenne qu'elle produit (Stolberg, 2011).

Environ 15,9 millions personnes consomment la cocaïne à travers le monde, dont 1 million parmi eux sont diagnostiqués comme toxicomanes selon la description du DSM-IV (UNODC, 2010). Il faut aussi noter, qu'une grande majorité des utilisateurs de la cocaïne se retrouvent ici en Amérique du Nord, soit 6.2 millions de consommateurs. Ce qui est aussi critique de noter est le fait qu'après l'héroïne et les autres drogues de la famille des opioïdes, la cocaïne est responsable d'un grand nombre de décès annuels dus à sa consommation (UNODC, 2010).

3.2 Pharmacologie de la cocaïne

3.2.1 Les psychostimulants

La cocaïne, ainsi que l'amphétamine, la méthamphétamine et la méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA), appartiennent à la famille des psychostimulants, qui sont caractérisés principalement par une activation psychomotrice. Cette stimulation est accompagnée par l'augmentation de la vigilance, de l'éveil et de l'excitation comportementale (Meyer and Quenzer, 2005). La cocaïne est un alcaloïde, dont le nom chimique correspond à benzoyl-méthyl-écgonine. Cet amine tertiaire est formé de 3 unités:

un groupe lipophile, un groupe hydrophile et un groupe aliphatique qui joint les deux parties (Gumucio, 1995).

3.2.2 Mécanisme d'action

La cocaïne joue le rôle d'inhibiteur de la recapture pure, car elle inhibe la recapture des neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et sérotonine au niveau de la synapse en bloquant leurs transporteurs spécifiques (Heikkila et al., 1975, Meyer and Quenzer, 2005). Les effets renforçateurs de la cocaïne peuvent être expliqués principalement par le fait que la cocaïne augmente les niveaux de dopamine dans la synapse en se liant au transporteur de la dopamine et ainsi inhibe sa recapture en causant l'augmentation de la transmission dans les neurones impliqués (Heikkila et al., 1975, Thomsen et al., 2009b).

3.2.3 Métabolisme et élimination

La cocaïne est métabolisée et éliminée très rapidement avec une demi-vie de 0.5 à 1.5 heures et une clairance d'environ 2 litres par minute (Jatlow, 1988). La majorité de la dose (85-90 %) est récupérée dans l'urine, dont 1-5 % se retrouve dans sa forme initiale (Jatlow, 1988). Le métabolisme de la cocaïne se fait par des estérases qui se retrouvent dans le plasma, le foie et le cerveau (Jones, 1984). La cocaïne est principalement métabolisée en deux produits d'hydrolyse, l'écgonine méthyl ester (EME) et la benzoylécgonine (BE) (Jones, 1984). Ces métabolites sont inactifs, incapables de bloquer la recapture de la dopamine au niveau de la terminaison pré-synaptique et ne causent pas les effets pharmacologiques normalement observés dans les animaux (Jatlow, 1988). Contrairement à la cocaïne, ces métabolites possèdent une demi-vie plus longue, soit d'environ 3.6 heures pour l'EME et d'environ 7.5 heures pour la BE chez l'humain (Ambre et al., 1988, Ambre, 1985).

3.2.4 La consommation de la cocaïne

La cocaïne est rarement prise de façon quotidienne. Le patron de consommation qui y est associé implique une utilisation épisodique, caractérisée par des périodes d'intoxication massives et prolongées, où plusieurs doses sont prises de façon rapide et successive pendant plusieurs jours. Suite à la fin de cette période, l'individu passe à une période d'abstinence de drogue qui persiste pour un temps plus ou moins long (Gossop et al., 1994). Ce patron de consommation explique le raisonnement derrière le fait que

certaines études d'auto administration ne se font pas de façon continue, mais utilisent plutôt un horaire de test intermittent, tel que tester les animaux aux deux jours.

3.2.5 Les conditionnements et les voies d'administration de la cocaïne

Les conditionnements et les voies d'administration de la cocaïne sont importantes parce que la façon par laquelle une drogue est administrée influence la pharmacocinétique de celle-ci (Porrino, 1993). Par exemple, la vitesse et le taux d'absorption de la cocaïne varient énormément dépendamment de la voie utilisée. Ceci peut donc avoir des implications importantes dans le développement de la toxicomanie. La voie d'administration d'une drogue est très importante, car elle module la vitesse d'apparition des effets de la drogue, ainsi que leur intensité et leur durée d'action. De cette façon, plus les effets sont immédiats et grands, plus la drogue risque d'être abusée (Hatsukami and Fischman, 1996). La voie intraveineuse et l'inhalation sont des moyens d'administration de drogue plus rapides que les voies orale et intranasale (Hatsukami and Fischman, 1996, Jones, 1990). La cocaïne est disponible sous différentes formes et peut être absorbée par les membranes muqueuses, fumée ou injectée par la voie intraveineuse.

3.2.5.1 Les feuilles de coca

Les peuples de l'Amérique du sud ont commencé à utiliser la cocaïne sous sa forme naturelle en l'administrant oralement. Cette pratique consiste à faire brûler les feuilles de coca et de les mâcher en combinaison ou non avec les cendres d'autres feuilles brûlées, qui rendent le composé plus alcalin, ainsi permettant une meilleure absorption buccale (Holmstedt et al., 1979). Les feuilles de coca ne contiennent qu'une faible concentration de cocaïne (0.5-1 %). Sous cette forme, la cocaïne est absorbée lentement à travers les muqueuses. L'effet de premier passage hépatique diminue la biodisponibilité de la cocaïne à 20-40 % (Verebey and Gold, 1988, Jones, 1984). L'administration orale est associée à une absorption soutenue, plutôt qu'une administration intermittente qui est l'utilisation typique de la drogue dans les rues (Paly et al., 1979). L'absorption se fait au niveau des membranes muqueuses de la bouche et dans le tractus gastro-intestinal par l'avalement de la salive contenant la cocaïne (Fischman, 1984). L'absorption gastro-intestinale limitée et le faible contenu de cocaïne dans les feuilles permet d'éviter les effets toxiques normalement associés avec les formes purifiées de la cocaïne (Warner, 1993).

3.2.5.2 *La pâte de coca*

L'extraction initiale de la cocaïne des feuilles produit une pâte de coca qui contient jusqu'à 80 % de cocaïne. L'extraction de la pâte de coca se fait en mélangeant l'extrait avec de l'eau, du kérosène et de l'acide sulfurique (Warner, 1993). Cette formulation, qui permet une absorption et transport rapide au cerveau, est consommée en la fumant seule, ou en la mélangeant avec du tabac, la marijuana ou l'héroïne (Verebey and Gold, 1988, Fischman, 1984).

3.2.5.3 *La cocaïne HCl (sel hydrochlorique)*

La cocaïne HCl est une configuration poudreuse fine et hydrosoluble de la cocaïne (Warner, 1993). Cette forme est soit prise par la voie intranasale, la voie orale ou dissoute dans l'eau puis injectée par voie intraveineuse (Meyer and Quenzer, 2005). La préparation de ce sel est très complexe et nécessite nombreuses étapes de lavage, d'oxydation et de séparation de la pâte de coca avec différents composés chimiques (alkali, solvants organiques, acide hydro-chlorique, ammoniac, etc.) (Hatsukami and Fischman, 1996). Par ailleurs, la cocaïne HCl est souvent mélangée avec d'autres substances comme le lactose pour lui donner du volume, la caféine pour mimer les effets stimulants, ou la procaïne pour produire l'effet anesthésiant (Warner, 1993). Un désavantage de cette formulation est qu'elle est caractérisée par un point de fusion très bas, ce qui fait qu'elle est complètement détruite lorsqu'elle est brûlée (Warner, 1993, Meyer and Quenzer, 2005).

L'initiation à la cocaïne se fait le plus fréquemment par la voie intranasale (Dunn and Laranjeira, 1999, Guindalini et al., 2006). Chez l'humain, la concentration plasmatique maximale est atteinte lentement; environ 30 minutes après la prise de cocaïne par la voie intranasale (Javaid et al., 1978). Les effets subjectifs et physiologiques atteignent leur maximum entre 15-40 minutes après la consommation et durent pendant au moins une heure (Hatsukami and Fischman, 1996). Similairement à la voie orale, la biodisponibilité de la cocaïne prise par la voie intranasale n'est que de 20-30 %. Toutefois, il est à mentionner que la voie intranasale est plus avantageuse de par l'apparition des effets plus rapides, la durée d'action plus courte et les niveaux plasmatiques maximaux plus élevés expliquant pourquoi cette voie possède un plus grand risque d'abus que l'administration orale (Verebey and Gold, 1988). Une des limitations de la voie intranasale est le fait que l'utilisation chronique de cette drogue cause la constriction des vaisseaux des muqueuses

nasales, ce qui diminue la vitesse et la quantité absorbée de la cocaïne et peut aussi causer des perforations ou la nécrose du septum nasal (Verebey and Gold, 1988).

La voie intraveineuse possède un grand potentiel d'abus parce qu'elle se caractérise par l'injection rapide d'une grande dose de cocaïne qui mène 100 % de la cocaïne dans le système circulatoire pour atteindre très rapidement le cerveau, contrairement à d'autres voies (Verebey and Gold, 1988). Lorsque la cocaïne est injectée rapidement, les effets subjectifs apparaissent presque immédiatement (30 secondes (s)), atteignent leur maximum très rapidement (5 minutes) et ensuite les effets se dissipent dans les 30 minutes qui suivent (Jones, 1984, Hatsukami and Fischman, 1996).

3.2.5.4 La cocaïne freebase ou le crack

Les formes basiques de la cocaïne ont été créées pour être prises par inhalation, car elles sont plus volatiles et possèdent une meilleure résistance à la pyrolyse. En effet, la cocaïne basique fond à une température inférieure au sel (80°C versus 180°C) (Jones, 1990). Par le fait qu'elle soit fumée, cette formulation permet de produire des hautes concentrations de drogue dans le cerveau très rapidement (Verebey and Gold, 1988). La cocaïne freebase et le crack possèdent la même formule chimique, mais elles se différencient par leur mode de fabrication. La cocaïne freebase est préparée en dissolvant la cocaïne HCl dans l'eau et en ajoutant une base (ammoniac) et un solvant (éther). L'éther est ensuite évaporé pour extraire la cocaïne en forme cristallisée. Un désavantage de cette formulation est que souvent l'éther n'est pas complètement enlevé, ce qui cause un risque de brûlures chez les utilisateurs. Au contraire, le crack est fabriqué en chauffant un mélange de cocaïne HCl, d'eau et du bicarbonate de soude. Elle a eu son nom parce qu'elle fait un bruit d'éclatement lorsqu'elle est chauffée (Warner, 1993). Fumer le crack comporte de nombreux avantages lorsque comparé aux autres voies d'administration tels que 1) il augmente rapidement les concentrations plasmatiques et cérébrales de cocaïne et produit des effets subjectifs qui sont similaires à ceux de la voie intraveineuse (Jones, 1990); 2) il est non-invasif (Foltin and Fischman, 1992); 3) il diminue le risque d'infections (VIH) et autres problèmes médicaux associés avec les injections intraveineuses (Foltin and Fischman, 1992); et 4) il coûte moins cher (Guindalini et al., 2006). Ceci pourrait expliquer pourquoi un grand nombre de consommateurs (68 %) de cocaïne passeront de la voie

intraveineuse ou intranasale, à l'inhalation de crack dans les 24 mois depuis le début de leur utilisation (Dunn and Laranjeira, 1999).

3.3 Effets comportementaux et physiologiques de la cocaïne

3.3.1 Les effets aigus

Les effets aigus de la cocaïne chez l'humain, ainsi que d'autres psychostimulants, se caractérisent par la stimulation de l'humeur et du comportement (Meyer and Quenzer, 2005). La cocaïne induit l'euphorie, la confiance en soi et produit un état de bien-être, elle augmente la vigilance, l'éveil, l'énergie et la concentration, elle cause l'anorexie et l'insomnie, elle provoque la stimulation sexuelle et elle augmente l'activité locomotrice. Malheureusement, elle produit aussi des comportements qui sont indésirables tels que l'agressivité, l'irritabilité, l'anxiété, la peur et la paranoïa (Siegel, 1977, Meyer and Quenzer, 2005).

Au niveau physiologique, la cocaïne est un sympathomimétique. En jouant sur le système nerveux sympathique, elle élève le rythme cardiaque et la pression artérielle (Resnick et al., 1977), elle produit l'hyperthermie (Meyer and Quenzer, 2005) et elle induit la libération de la corticolibérine, de la corticotrophine et du cortisol (Sarnyai et al., 2001, Heesch et al., 1995, Baumann et al., 1995). À cause de ces effets, l'utilisation de doses élevées de cocaïne peut présenter des convulsions, un accident cérébrovasculaire, une hémorragie intracrânienne et même un arrêt cardiaque (Meyer and Quenzer, 2005).

3.3.2 Les effets chroniques

Les effets observés suite à l'utilisation répétée et continue de la cocaïne incluent la sensibilisation ou la tolérance aux effets de la cocaïne, la perte de poids et un sentiment généralisé de vigueur. Les effets négatifs sont de l'irritabilité et de l'agressivité, la stéréotypie et la psychose paranoïde. De plus, les utilisateurs ressentent une grande fatigue lorsque l'effet de la drogue se dissipe (Siegel, 1977, Meyer and Quenzer, 2005).

3.3.3 Les effets toxiques

En 2009 aux États-Unis, les données du Drug Abuse Warning Network (DAWN) estiment que parmi un million des visites en urgence dues à l'utilisation de drogues illicites, environ 422 896 impliquaient la cocaïne (SAMHSA, 2011). Généralement, les utilisateurs

se plaignent de troubles cardiaques (douleur thoracique, infarctus du myocarde et arythmies), neurologiques (maux de têtes, convulsions et hémorragies cérébrales), pulmonaires (pneumothorax, hémorragies et œdème) et psychiatriques (anxiété, dépressions, paranoïa et psychose), mais la cocaïne peut aussi causer la dysfonction sexuelle et la mort soudaine (Warner, 1993).

4. Données récentes et objectifs de l'étude

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de la toxicomanie. La recherche se concentre surtout sur les aspects génétiques, biologiques et environnementaux impliqués dans la transition entre un usage occasionnel et récréatif et un usage abusif et l'addiction. Un autre facteur qui devrait aussi être considéré est la vitesse d'administration d'une drogue, qui influence la rapidité à laquelle une drogue parvient à ces cibles dans le cerveau. En effet, plus une drogue atteint le cerveau rapidement, plus le potentiel de toxicomanie est important (Schindler et al., 2009). Alors, les drogues, les conditionnements et les voies d'administration qui permettent d'atteindre rapidement de hauts niveaux de drogue dans le cerveau seraient plus importantes dans le développement de l'addiction. La vitesse à laquelle la drogue d'abus arrive à ses cibles dans le cerveau est un facteur important dans la détermination de son potentiel d'abus. Dans le cas de la cocaïne, l'administration par des voies plus rapides (injection intraveineuse ou fumer du crack) engendre un plus grand risque de toxicomanie et plus de conséquences sévères que lorsqu'elle est prise par une voie qui mène la drogue plus lentement au cerveau (e.g. les voies intranasale et orale) (Hatsukami and Fischman, 1996).

Chez l'humain, la vitesse d'administration de la cocaïne joue aussi un rôle dans son potentiel d'abus. Par exemple, lorsque la cocaïne est administrée par la voie intranasale, une voie qui permet le transport de la drogue au cerveau plus lentement, les sujets sont moins à risque de développer la toxicomanie et de ressentir les conséquences adverses qui y sont associées, comparés à ceux qui la prennent par une voie qui mène la drogue plus rapidement au cerveau, soit via la voie intraveineuse ou par inhalation (Hatsukami and Fischman, 1996). Les études sur des cocaïnomanes sous traitement pour leur addiction ont démontré que les individus qui initient leur consommation de la cocaïne en fumant le crack progressent plus rapidement vers d'autres patrons de consommation plus sévères de la cocaïne que ceux qui débutent par la voie intranasale (Gorelick, 1992, Chen and Anthony, 2004). De plus, plusieurs utilisateurs de cocaïne passent d'une voie plus lente (voie intranasale) aux voies plus rapides (voie intraveineuse / fumer le crack) plus leur addiction se développe (Gorelick, 1992, Dunn and Laranjeira, 1999).

Chez les primates, des résultats similaires ont été observés. Les études sur les singes ont démontré que les vitesses d'injection plus rapides de cocaïne par la voie intraveineuse

augmentent la prise de drogue des singes rhésus à la drogue testés selon un programme de renforcement à intervalle fixe (Balster and Schuster, 1973) et à ratio fixe (Panlilio et al., 1998). De plus, les singes étaient prêts à fournir un effort plus grand pour recevoir une dose infusée plus rapidement lorsqu'ils étaient testés sous un programme de renforcement à ratio progressif (Woolverton and Wang, 2004). Finalement, les études de Kato et ses collègues montrent l'existence d'une relation inverse entre la dose renforçatrice minimale et la vitesse d'injection chez les macaques crabiers qui s'auto administrent la cocaïne par la voie intraveineuse (Kato et al., 1987).

Les études sur la vitesse d'administration chez les rongeurs n'ont pas donné de résultats aussi clairs. Dans une première étude, Pickens et ses collègues ont examiné les effets de la durée d'infusion de la cocaïne sur le renforcement chez les rats. Leurs résultats n'ont démontré aucune différence dans le nombre d'infusions prises, peu importe si la drogue était livrée en 25, 50 ou 75 secondes (Pickens et al., 1969). Plus récemment, les effets de la vitesse d'administration de la cocaïne par voie intraveineuse ont été examinés pour une plus grande gamme de vitesses (vitesses entre 5 et 100 s). Ces études ont démontré que, malgré une petite diminution du nombre d'infusions auto administrés lors des infusions plus lentes (100 s), la vitesse d'injection plus rapide ne facilitait ni l'acquisition ni le maintien d'un comportement de consommation (Crombag et al., 2008). De plus, Liu et collègues ont examiné la sensibilisation aux effets renforçateurs de la cocaïne livrée rapidement et ils ont rapporté que les infusions rapides (5 vs. 25 et 50 s) mènent à la sensibilisation de la motivation. Cet effet a été observé par l'augmentation progressive du point de rupture chez les animaux recevant la drogue rapidement sous ratio progressif (Liu et al., 2005a). Plus récemment, un paradigme de choix où les rats avaient accès simultanément à différentes vitesses d'injections a été utilisé pour déterminer les effets de la vitesse d'administration sur l'auto administration de la cocaïne par voie intraveineuse. Ces résultats ont indiqué que les infusions rapides de drogue sont préférées lors de l'acquisition du comportement d'auto administration (Schindler et al., 2009).

L'inconsistance retrouvée dans les études d'auto administration sur la vitesse d'injection chez les rats pourrait avoir plusieurs causes, mais une raison principale serait le fait que les études précédentes limitaient l'accès des animaux à la drogue à seulement 1-2 heures par session (Pickens et al., 1969, Crombag et al., 2008). Récemment, il a été

remarqué que le fait de prolonger la durée des sessions d'auto administration permettait d'étudier certains symptômes caractéristiques de la toxicomanie dont l'augmentation de la consommation. Lorsque les animaux ont accès à la cocaïne par voie intraveineuse pendant une période prolongée (ex. pendant 6 heures par séance), leur consommation totale augmente progressivement avec chaque session (Ahmed and Koob, 1998). De plus, les rats ayant augmenté leur administration de drogue lors d'accès prolongé (en programme de renforcement à ratio fixe) sont plus motivés à travailler pour la drogue lorsqu'ils ont été testés subséquemment avec un programme à ratio progressif (Paterson and Markou, 2003).

D'autres chercheurs se sont penchés sur l'influence de la vitesse de l'injection des drogues sur le comportement psychomoteur. Samaha et ses collègues ont montré l'importance de la vitesse d'injection de la drogue dans le développement de la sensibilisation psychomotrice; déterminé par une augmentation de son activité locomotrice (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004). L'étude de la sensibilisation psychomotrice est importante, car elle se caractérise par une méthode indirecte pour mesurer la sensibilisation aux effets récompensants de la drogue. Ceci est possible parce que les circuits neuronaux qui gèrent la fonction motrice chevauchent ceux qui sont responsables des effets récompensants de la drogue (Wise and Bozarth, 1987). Ces études ont démontré que plus la cocaïne est livrée rapidement, plus l'effet de sensibilisation au comportement rotationnel et l'activité locomotrice est grand (Samaha et al., 2002). Également, l'administration plus rapide de cocaïne ou de nicotine est accompagnée de modifications neurobiologiques. Par exemple, augmenter la vitesse d'injection de la cocaïne ou de la nicotine par voie intraveineuse augmente l'expression de l'ARN messager des gènes *c-fos* et *arc* dans plusieurs régions du cerveau impliquées dans la récompense (Samaha et al., 2004, Samaha et al., 2005).

Récemment, Wakabayashi et ses collègues ont examiné les effets de la vitesse d'administration de la drogue chez les animaux qui ont eu accès à la drogue pour des périodes de temps prolongées (6 h/session). Leurs résultats ont indiqué que l'infusion rapide (5 s) de cocaïne était non seulement associée à l'augmentation de la prise de drogue, mais augmentait aussi le risque de rechute après une longue période d'abstinence. Cet effet a été observé par le rétablissement du comportement de recherche suite à une injection de

drogue. Ces effets n'ont pas été observés chez les rats recevant la drogue plus lentement (90 s) (Wakabayashi et al., 2010).

Le mécanisme sous-jacent intervenant dans le fait que l'infusion rapide de cocaïne dans le cerveau faciliterait le développement de la toxicomanie est méconnu. Les résultats démontrent que l'injection rapide de cocaïne mène à des altérations dans le cerveau au niveau du système de récompense et de motivation et ces modifications seraient différentes de celles qui seraient causées par une infusion de drogue plus lente (Samaha et al., 2002). De plus, la présence de changements neurologiques devrait être observable par des changements au niveau du comportement. Pour ces raisons, nous nous sommes basés sur l'étude de Wakabayashi (2010), pour examiner les effets de la vitesse d'administration de la cocaïne par voie intraveineuse sur la motivation à obtenir la drogue chez les rats ayant un accès prolongé à celle-ci. Ceci parce qu'une augmentation de la motivation pour la drogue est un symptôme de la toxicomanie (APA, 1994) et qu'il n'avait pas été étudié chez des rats ayant un accès prolongé à des injections rapides ou plus lentes de cocaïne. La toxicomanie se caractérise par une pauvre gestion du comportement motivationnel de l'individu. Elle consiste de comportements de recherche et de prise de drogues incontrôlables et compulsifs (Goldstein and Volkow, 2002, Kalivas and Volkow, 2005). Le toxicomane va dépenser tout son temps et beaucoup d'effort pour obtenir la drogue (APA, 1994). De plus, le fait que les voies d'administration plus lentes (voie intranasale) soient associées avec moins de risque de développement de toxicomanie et moins de problèmes que les voies dites plus rapides (voie intraveineuse et inhalation) suggère que la vitesse d'administration de la drogue joue un rôle important dans le développement de la toxicomanie (Hatsukami and Fischman, 1996). Nous avons voulu étudier les effets de la vitesse d'injection de la cocaïne sur la consommation et la motivation à obtenir la drogue. Nous avons émis l'hypothèse que l'injection rapide de cocaïne lors d'accès prolongé augmenterait la prise de cocaïne et rendrait les rats plus motivés à travailler pour obtenir la drogue.

Article

**RATS SELF-ADMINISTERING RAPID INTRAVENOUS COCAINE
INJECTIONS TAKE MORE DRUG
AND ARE MORE MOTIVATED TO OBTAIN IT**

TITLE PAGE AND ACKNOWLEDGEMENTS

Ellie-Anna Minogianis¹ et Anne-Noël Samaha^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, ²CNS Research Group, Faculty of Medicine, Université de Montréal

Abbreviated title: Rapid cocaine delivery increases drug intake and motivation

Corresponding author: *Anne-Noël Samaha, Ph.D*

*Department of pharmacology, Faculty of Medicine
Groupe de Recherche sur le Système Nerveux Central*

Number of text pages: 28

Number of figures and tables: 7, 0

Keywords: Addiction; cocaine; extended access; motivation; progressive ratio; self-administration; speed of drug delivery

Acknowledgments:

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

CONTRIBUTION DES COAUTEURS

En tant que premier auteur de cet article, j'ai effectué l'ensemble des travaux (chirurgies et expérimentations) nécessaires à la publication de ce travail. J'ai obtenu les données brutes et je les ai analysées pour les présenter sous forme d'un article scientifique, que j'ai rédigé avec le Dr. Anne-Noël Samaha. Par ailleurs, cette dernière a supervisé mes travaux en tous temps et a contribué majoritairement à la mise au point du protocole expérimental.

ACCORD DES COAUTEURS

1) Identification de l'étudiant et du programme

Ellie-Anna Minogianis

Maîtrise en pharmacologie

Département de pharmacologie, Faculté de médecine

2) Description de l'article

Minogianis, E-A, Samaha A-N

RATS SELF-ADMINISTERING RAPID INTRAVENOUS COCAINE INJECTIONS TAKE MORE DRUG AND ARE MORE MOTIVATED TO OBTAIN IT

L'article sera soumis à Neuropsychopharmacology.

3) Déclaration des coauteurs

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour qu'Ellie-Anna Minogianis inclue cet article dans son mémoire de maîtrise, qui a pour titre RATS SELF-ADMINISTERING RAPID INTRAVENOUS COCAINE INJECTIONS TAKE MORE DRUG AND ARE MORE MOTIVATED TO OBTAIN IT.

Dr. Anne-Noël Samaha

Date

ABSTRACT

Drugs, formulations and routes of administration that lead to the rapid rise of drug levels in the brain are thought to facilitate the transition from recreational drug use to addiction. Why this may be is unknown. Here we evaluated the hypothesis that rapid drug delivery might promote increased drug intake and excessive motivation for drug. To this end, we compared drug intake under fixed and progressive ratio (PR) conditions in rats self-administering intravenous (i.v.) cocaine delivered over 5 or 90 seconds (s). Rats were trained to self-administer i.v. injections of 0.25 or 0.5 mg/kg cocaine delivered over 5 s under a fixed ratio schedule of reinforcement. Rats were then allowed to self-administer cocaine delivered over 5 or 90 s for 1 h/session. To assess potential differences in drug consumption, access to cocaine was subsequently increased to 6 h/session. To assess potential differences in the motivation for cocaine, drug self-administration was then assessed under a progressive ratio schedule of reinforcement both as a function of dose and rate of i.v. infusion. During the 1-h sessions, animals self-administering either 5- or 90-s cocaine infusions took a comparable amount of drug. When switched to 6-h sessions, all groups increased their drug intake. However, this increase was significantly greater in animals self-administering cocaine delivered over 5 s. The speed of drug infusion also influenced the motivation for cocaine. Under PR conditions, the dose-response curve for number of self-administered infusions was shifted upwards in the 5-s rats relative to the 90-s rats. In addition, there were qualitative differences in cocaine intake under PR conditions. Whereas the 5-s rats decreased their intake with decreasing cocaine dose, the 90-s groups took similar amounts of cocaine at all doses tested. Finally, animals self-administering 0.5 mg/kg cocaine infusions delivered over 5 s self-administered more cocaine than animals self-administering the drug delivered over 90 s, regardless of whether cocaine was delivered over 5 or 90 s during PR testing. Thus, increasing the speed at which cocaine is delivered to the brain led to greater drug intake and an increased willingness to expend effort to obtain the drug.

Keywords: Addiction, cocaine, extended access, motivation, progressive ratio, self-administration, speed of drug delivery

INTRODUCTION

Amongst the many people who report using drugs of abuse, only a subset go on to develop drug addiction (Anthony, 2002, Anthony et al., 1994, Degenhardt et al., 2008). Why is this? Reflections on the vast individual variability in the way humans respond to drugs of abuse has led to the proposal that “*The development of addiction depends on the interaction of agent, host and environment...*” (O'Brien, 2008). Indeed, many ‘host’-related (genetics, biology) and environment-related (social and economic) factors can hasten or delay the transition from recreational drug use to addiction. In addition, characteristics of the “agent” itself can also modulate the transition to addiction. For instance, drugs, formulations and routes of administration that lead to the rapid delivery of drug to the brain are linked to a greater vulnerability to and severity of addiction. For example, smoking or injecting cocaine intravenously (i.v.) allows peak plasma levels of cocaine to be attained much faster than when the drug is taken orally or intranasally (Jones, 1990, Javaid et al., 1978), and smoking or injecting cocaine is associated with greater loss of control over drug intake and an increased vulnerability to drug addiction (Gossop et al., 1994, Hatsukami and Fischman, 1996, Henningfield and Keenan, 1993, Gorelick, 1992, O'Brien and Anthony, 2005, Gawin and Ellinwood, 1988, Chen and Anthony, 2004).

What have animal studies revealed about the effects of the speed of drug delivery on drug-taking behaviour? Preclinical work has provided conflicting evidence. In non-human primates, increasing the rate of i.v. drug administration (between 5-240 seconds) enhances the ability of cocaine (Balster and Schuster, 1973, Kato et al., 1987, Panlilio et al., 1998, Woolverton and Wang, 2004) and nicotine (Wakasa et al., 1995) to support drug self-administration behaviour in monkeys. In rats, however—the most commonly used animal model in the study of drug addiction (Olmstead, 2011)—the effects of the speed of drug delivery on drug self-administration behaviour are not as clear. Consistent with the very first report on the effects of the speed of i.v. drug injection on drug self-administration behaviour in rats (Pickens et al., 1969), several more extensive studies in rats show that the rapid intravenous delivery of cocaine, amphetamine or nicotine does not enhance the acute reinforcing effects of these drugs [(Crombag et al., 2008, Liu et al., 2005a, Sorge and Clarke, 2009) but see (Schindler et al., 2009)].

An important matter to consider when interpreting this literature is that previous studies have examined the effects of the speed of i.v. drug delivery on drug self-administration behaviour in animals given limited access (1-2 h/session) to cocaine (Pickens et al., 1969, Crombag et al., 2008). Recently, efforts have been made to more accurately model in animals the patterns of drug-seeking and drug-taking behaviour that define *addiction*, rather than the patterns of controlled, casual drug intake that characterize non-addictive drug use (Roberts et al., 2007, Ahmed, 2012). One paradigm that has arisen from these efforts is the extended access model (Ahmed and Koob, 1998). Using this model, it has been shown that rats that have repeatedly self-administered a drug like cocaine for extended (6 or more h/session) versus limited (1-3 h/session) sessions progressively develop addiction-like symptoms. These include the escalation of drug intake, acceptance of increased costs to gain access to the drug and increased vulnerability to cocaine-primed reinstatement of extinguished drug-seeking behaviour (Ahmed and Koob, 1998, Ahmed et al., 2002, Ben-Shahar et al., 2008, Paterson and Markou, 2003, Mantsch et al., 2004, Vanderschuren and Everitt, 2004).

Using the extended access model, it has recently been found that when allowed to self-administer cocaine for extended sessions (6 h/session), rats self-administering rapid cocaine injections (delivered i.v. over 5-45 seconds vs. 90 seconds) take more drug and are more vulnerable to cocaine-primed reinstatement of drug seeking following extended abstinence than animals given limited access to the drug (1 h/session) (Wakabayashi et al., 2010). In addition to increased drug intake and greater vulnerability to relapse, an important behavioural manifestation of addiction is the devotion of increasing amounts of time and effort to obtain drugs, suggesting excessive motivation for drugs and the acceptance of increased costs to obtain them. This can play a fundamental role in the transition to addiction by radically biasing attention and resources towards the procurement of drugs, to the detriment of interpersonal, occupational or recreational activities. Our objective here, therefore, was to use the extended access model to evaluate the hypothesis that increasing the speed with which cocaine is delivered i.v. would promote a willingness to devote increasing amounts of time and effort to obtain the drug, as measured under a progressive ratio schedule of reinforcement.

MATERIALS AND METHODS

Animals

One hundred and ten male Wistar rats (Charles River Laboratories, St-Constant, QC) weighing between 225-250 g upon arrival were housed individually in a climate-controlled colony room maintained on a reverse 12h/12h light/dark cycle (lights off at 8:00 A.M.) All experiments were conducted during the dark phase of the rats' circadian cycle. Food and water were available *ad libitum* except where noted otherwise. All procedures were approved by the animal care committee of the Université de Montréal. A total of 69 animals completed the study. Attrition was due to loss of catheter patency (21 rats), failure to meet criteria for stable cocaine self-administration behaviour (described below; 9 rats), ill health (5 rats), death during surgery (3 rats), and cocaine overdose (3 rats).

Drugs

Cocaine hydrochloride (Medisca Pharmaceutique Inc., Saint-Laurent, QC) was dissolved in physiological saline (0.9% sodium chloride, Medicalmart., Mississauga, ON) and filtered with 25 mm Acrodisc syringe filters (0.2 μm GHP membrane) (VWR, Town of Mount-Royal, QC).

Apparatus

Subjects were trained and tested in 22 standard operant chambers (31.8 x 25.4 x 26.7 cm; Med Associates Inc., St. Albans, VT) located in a testing room separate from the animals' housing room. Each chamber was located within a larger sound-attenuating cabinet equipped with a fan, which provided background noise. Each operant chamber was equipped with a retractable lever (left) and a fixed lever (right) placed 8 cm from the grid floor and 12 cm apart. A white cue light was placed above each of the levers, and a white, central house light was situated on the wall opposite to the levers. Wood chip bedding was placed in the tray below the grid floor and was replaced daily.

The cocaine solution was administered via a 20-ml syringe placed on a syringe pump (Med Associates Inc., St. Albans, VT) located within each sound-attenuating chamber. The

syringe was attached via Tygon polyethylene tubing to a fluid swivel (Lomir, Notre-Dame-de-l'Île-Perrot, QC) placed on a counterbalanced arm. Another length of polyethylene tubing running through a flexible steel spring was suspended through the cage ceiling and linked the swivel to the animal's catheter. This set-up allowed animals to move freely within the operant cage.

3.33 RPM syringe pump motors were used to deliver cocaine over 5 seconds (s) at a rate of 29.23 $\mu\text{l/s}$, and 0.1 RPM motors were used for 90-s infusions (0.85 $\mu\text{l/s}$). Rats self-administered cocaine infusions (0.5 or 0.25 mg/kg/infusion) delivered in a volume of 146 μl (5-second infusions) or 76 μl (90-second infusions). The volume of solution delivered by the apparatus was measured every 3 weeks. The concentration of the cocaine solutions was adjusted every 3-4 days according to the rats' average body weight. A desktop personal computer running Med Associates Med-PC version IV software controlled the operant chambers and collected all data.

Operant food training

The sequence of experimental manipulations is illustrated in Figure 1. In order to facilitate the acquisition of operant responding for cocaine, rats were initially trained to lever-press for food (45 mg banana-flavoured, grain-based Dustless Precision Pellets; Cedarlane Laboratories LTD, Burlington, ON) on a fixed ratio (FR) 1 schedule with a 20-s timeout period, during which additional lever presses were recorded but had no scheduled consequences. At the beginning of each session the house light was turned on and the left (active) lever was inserted into the cage. Each active lever press led to the delivery of 1 pellet. Lever presses on the right (inactive) lever were recorded but had no programmed consequences. The session ended following the delivery of 100 pellets or after a maximum of 30 minutes. Following two sessions, animals that had not received a minimum of 10 pellets/session were retrained overnight (16 out of 69 rats). Animals that had not earned a minimum of 50 pellets during the first overnight session were given a second overnight session (5 out of 16 rats). During the operant food training phase, animals received 2 food pellets (standard rat chow; ~ 5 g/pellet) at the end of the day. Once animals completed food training, they were given 7 standard food pellets per day until catheter implantation.

Jugular catheter construction and implantation

Jugular catheters were constructed using a 22-gauge 5 mm cannula with a threaded plastic base (Plastics One, HRS Scientific, Montreal, QC) inserted into a 200 μ l pipette tip (VWR, Town of Mount-Royal, QC) cut 1 cm from the base. A hole was made in the pipette tip, which allowed the bottom of the cannula to exit at an 120-degree angle. The cannula was inserted into a piece of silastic tubing measuring 15 cm in length (0.31 mm i.d. x 0.64 mm o.d.; VWR, Town of Mount-Royal, QC) and secured with a 8 mm piece of shrinkable tubing (Canada Newark, Toronto, ON). Two silicone balls (Polyone, St-Rémi, QC) were placed 3 and 5 cm from the bevelled tip of the silastic tubing. The other end of the silastic tubing was attached with dental cement (HRS Scientific, Montreal, QC) to a circular piece of nylon mesh (Bard Canada, Mississauga, ON) measuring 2 cm in diameter. Rats were anaesthetized with isoflurane (CDMV, St-Hyacinthe, QC; 5 % for induction and 2 % for maintenance) and catheters were inserted into the right jugular vein, unless problems were encountered, wherein the left vein was used. The catheters were anchored to the vein and thoracic muscle by knotting a piece of suturing thread around the aforementioned silicone balls. The other end of the catheters was passed subcutaneously (s.c.), under the animal's right front paw and set to exit between the scapulae. Following surgery, rats were given the analgesic carprofen (0.03 ml, s.c.; Rimadyl®; CDMV, St-Hyacinthe, QC) and the penicillin-based antibiotic Derapen [0.3 ml, intra-muscularly, CDMV; St-Hyacinthe, QC].

In order to maintain catheter patency, starting on the day of the surgery and for the duration of the experiment, catheters were flushed on alternate days with either 0.1 ml physiological saline or a solution containing 0.2 mg/ml Heparin (Sigma-Aldrich Inc., Oakville, ON) and 2 mg/ml Baytril (CDMV, St-Hyacinthe, QC). Rats were allowed to recover 4 - 10 days before further testing. Rats were henceforth restricted to 5 standard food pellets per day.

Catheter patency was verified by i.v. injection of 0.2 ml of a sodium thiopental solution (20 mg/ml in sterile water; Vétoquinol, Lavaltrie, QC). Catheter patency was assessed when animals did not meet self-administration criteria (see below), on the fourth day of withdrawal from long-access sessions and on the morning following their final progressive ratio session. Rats who failed to become ataxic within a few seconds were excluded from data analysis.

Self-administration (SA) training

The rats were divided into two groups (0.25 mg/kg: n = 53; 0.5 mg/kg: n = 54), such that the mean number of food pellets earned during the two daily or overnight food training sessions was equivalent. Each group could self-administer 0.25 or 0.5 mg/kg/infusion cocaine in daily, 1-hour sessions under an FR1 schedule of reinforcement. Before each self-administration session, the cocaine solution was manually infused through the infusion apparatus of each operant cage to eliminate air bubbles. Catheters were then flushed with 0.1 ml saline solution and rats were individually placed in the operant cages. Sessions began with illumination of the house light and insertion of the left lever into the cage. Pressing on the left (active) lever led to activation of the infusion pump and delivery of cocaine. Pressing on the right (inactive) lever had no programmed consequences. Each cocaine infusion was delivered over 5 s and was followed by a 20-s timeout period during which active and inactive lever presses were recorded but had no scheduled consequences. The number of infusions, active and inactive lever presses, and the inter-infusion interval were recorded throughout each session.

Self-administration training parameters were based on the work of Wakabayashi et al. (2010) and consisted of the following five steps; FR1-20 s timeout, FR2-20 s timeout, FR2-45 s timeout, FR2-65 s timeout, and FR2-85 s timeout. The timeout period was gradually increased to 85 s because we wished to ultimately compare rats self-administering cocaine over 5 or 90 s. An 85-s timeout period in the 5-s condition ensured that the maximum number of cocaine infusions that could be self-administered in a given session was the same in the 5- and 90-s groups. Before moving from one training step to the next, rats had to 1) self-administer a minimum of 2 injections/session and 2) lever-press twice as many times on the active versus the inactive lever, for 2 consecutive sessions.

Effects of the speed of cocaine delivery during short access (ShA) sessions (1h/session)

Following training, rats were divided into four groups such that the mean number of infusions over the last 2 training days was equivalent across groups. The groups self-administered 0.25 or 0.5 mg/kg/infusion cocaine, delivered either over 5 s with an 85-s timeout period or over 90 s with no timeout period, for 3 consecutive 1-h daily sessions (short access, ShA), under an FR2 schedule of reinforcement. Thus, the following four

groups were generated, 0.25 mg/kg-5 s, 0.25 mg/kg-90 s, 0.5 mg/kg-5 s, and 0.5 mg/kg-90 s.

Effects of the speed of cocaine delivery during long access (LgA) sessions (6h/session)

Following ShA sessions, rats could self-administer cocaine under the same conditions as during the ShA phase, except that sessions now lasted 6 h. These long access sessions were given every other day, for a total of 12 sessions. Following LgA testing, animals remained in their home cages for 4-5 days.

Effects of the speed of cocaine delivery on motivation for the drug

Cocaine self-administration under progressive ratio as a function of dose. Following 12 LgA sessions, animals could self-administer cocaine under a progressive ratio (PR) schedule of reinforcement, where response requirements were increased according to the following formula (Response ratio = $(5 e^{(\text{injection number} \times 0.2)}) - 5$), yielding the following ratio progression 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178, etc. (Richardson and Roberts, 1996). Breakpoints for cocaine were measured as a function of cocaine dose, with each dose tested for 2 sessions. For rats in the 5 s-0.25 mg and 90 s-0.25 mg groups, self-administration under PR was assessed at 0.25, 0.125 and 0.063 mg/kg. For rats in the 5 s-0.5 mg and 90 s-0.5 mg groups, doses of 0.5, 0.25 and 0.125 mg/kg cocaine were tested. Cocaine infusions were delivered over 5 s for the 5-s groups and over 90 s for the 90-s groups. Sessions ended when 1 h elapsed since the last self-administered infusion or after a maximum of 5 hours.

Cocaine self-administration under progressive ratio as a function of speed. During the previous phase of PR testing, cocaine was delivered over 5 s in the 5-s groups and over 90 s in the 90-s groups. Under such conditions, any group differences in self-administration behaviour could be due to either variations in the speed of cocaine delivery in the past (i.e., during ShA and LgA sessions) or variations in the speed of cocaine delivery during PR testing. To address this issue, four additional PR sessions were given where rats in the 5-s groups received cocaine delivered over 90 s, and rats in the 90-s groups received the drug delivered over 5 s.

Statistics

Analysis of behavioral data during both ShA and LgA sessions consisted of 2-session blocks, in order to reduce the variation between the daily sessions. Behavioral analysis involving between-group comparisons was performed using One-way ANOVA or Two-way ANOVA, followed by a Tukey's honest significant test, a Bonferroni posttest or an unpaired t-test, when appropriate (see *Results* for details). A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Self-administration training

During SA training, all rats were required to self-administer cocaine (0.25 or 0.5 mg/kg/infusion) delivered over 5 s, first under a FR 1 schedule with a 20-s timeout period, then under FR 2 with a 45-s, 65-s and finally, an 85-s timeout period. At each step, rats were required to self-administer a minimum of 2 injections/session and lever-press twice as many times on the active versus the inactive levers, for 2 consecutive sessions. Figure 2 shows the number of days \pm SEM to meet criteria under each SA training condition. The duration of SA training ranged between 10 and 34 sessions. In general, the projected groups did not differ in the number of days spent under each training condition (One-way ANOVA; FR 1 – 20 s: $F(3,52) = 2.166$, $p = 0.1032$; FR 2 – 20 s: $F(3,52) = 0.5025$, $p = 0.6822$; FR 2 – 65 s: $F(3,52) = 2.194$, $p = 0.0998$; FR 2 – 85 s: $F(3,52) = 2.686$, $p = 0.0560$). One exception was under FR 2 – 45 s, where the projected 0.25 mg/kg-90 s group took longer to meet acquisition criteria than the projected 0.25 mg/kg-5 s group (One-way ANOVA; $F(3,52) = 3.582$, $p = 0.0198$; Tukey's honest significance test; $p < 0.05$).

Effects of the speed of cocaine delivery during short access (1 hour) sessions

Following self-administration training, animals were divided into 4 groups; animals that self-administered 0.5 mg/kg/infusion delivered either over 5 s (0.5 mg/kg-5 s) or 90 s (0.5 mg/kg-90 s), and animals self-administering 0.25 mg/kg/infusion delivered either over 5 s (0.25 mg/kg-5 s) or 90 s (0.25mg/kg-90 s). All rats were given three 1-h self-administration sessions under these new conditions. Figure 3 illustrates self-administration behaviour averaged over the last two of these short-access (ShA) sessions. There was no effect of cocaine infusion rate on the mean \pm SEM number of cocaine infusions (panel **A**; One-way ANOVA; $F(3,52) = 0.9711$, $p = 0.4135$), active or inactive lever presses (panel **B**; One-way ANOVA; active lever, $F(3,52) = 0.5527$, $p = 0.6486$; inactive lever, $F(3,52) = 2.105$, $p = 0.1109$), or inter-infusion interval (panel **C**; One-way ANOVA; $F(3,52) = 0.3712$, $p = 0.7741$). Panel **D** shows cumulative response curves for the number of infusions in a representative rat from each group during the last ShA session.

Effects of the speed of cocaine delivery during long access (6 hour) sessions

Following cocaine self-administration under ShA conditions, rats were allowed to self-administer the drug during twelve 6-h sessions (long-access; LgA). Figure 4 shows mean \pm SEM number of infusions in the first hour (Figs 4A and C) and after 6 hours (Figs 4B and D) in each experimental group. The mean \pm SEM number of infusions in the last two ShA sessions is included in each panel for comparison. When SA sessions were lengthened from 1 (ShA) to 6 h (LgA), all groups increased their drug consumption (Two-way ANOVA; Main effect of Session: Panel B: $F(1,22) = 71.76, p < 0.0001$; Panel D: $F(1,30) = 146.94, p < 0.0001$). However, this increase in intake was greater in rats self-administering 5-s 0.5 mg/kg cocaine infusions (Two-way ANOVA; Main effect of Interaction: Panel B: $F(1,22) = 3.506, p = 0.0745$; Panel D: $F(1,30) = 9.31, p = 0.0047$). Indeed, when moved from ShA to LgA sessions, subjects in the 5-s groups increased their total drug intake by approximately 5.5-fold, whereas those in the 90-s group increased their drug consumption by 3.5-fold. In addition, rats in the 5-s groups took more cocaine in the first hour as well as after 6 h, for the duration of LgA testing (Two-way ANOVA; Main effect of Group; Panel A: $F(1,22) = 7.553, p = 0.0117$; Panel B: $F(1,22) = 11.870, p = 0.0023$; Panel C: $F(1,30) = 28.720, p < 0.0001$; Panel D: $F(1,30) = 38.410, p < 0.0001$).

Figure 5 illustrates cumulative drug intake (mg/kg) during LgA sessions as a function of experimental group. Cumulative drug intake in the 0.5 mg/kg-5 s group was significantly greater than 0.5mg/kg-90 s (Two-way ANOVA, Main effects of group; vs. 0.5 mg/kg-90 s, $F(1,30) = 29.40, p < 0.0001$). Cumulative drug intake in the 0.25 mg/kg-5 s group was also significantly greater than that in the 0.25 mg/kg-90 s group ($F(1,22) = 11.99, p = 0.0022$).

Cocaine self-administration under progressive ratio as a function of dose

Figure 6 shows the dose-response curves for number of cocaine infusions earned under a progressive ratio schedule in the 5- and 90-s groups, as well as the corresponding ratios. At all cocaine doses tested, animals in the 5-s groups self-administered more cocaine than animals in the 90-s groups (Two-way ANOVA; Panel A: main effect of group: $F(1,22) = 26.72, p < 0.0001$; main effect of dose $F(2,44) = 21.06, p < 0.0001$; Panel B: main effect of group: $F(1,30) = 16.40, p = 0.0003$; main effect of dose: $F(2,60) = 39.90, p < 0.0001$). Thus, animals in the 5-s groups were willing to work harder to obtain cocaine than animals

in the 90-s groups. In addition, there were qualitative differences in cocaine self-administration behaviour under a progressive ratio schedule. In Panel **B** (but not in Panel **A**) there was a significant Group x Dose interaction effect (Panel **B**, $F(2,60) = 7.521$, $p = 0.0012$; Panel **A**, $F(2,44) = 2.92$, $p = 0.0643$). Indeed, visual inspection of Figure 6**B** reveals that animals that had previously self-administered 0.5 mg/kg/infusion delivered over 5 s decreased their cocaine intake with decreasing dose. In contrast, animals that had previously self-administered 0.5 mg/kg/infusion delivered over 90 s took the same amount of cocaine under a progressive ratio schedule, regardless of dose.

Cocaine self-administration under progressive ratio as a function of speed of drug delivery

Figure 7 shows the mean (\pm SEM) number of infusions and corresponding ratios achieved by rats in the 5- and 90-s groups when the cocaine delivery speed was inverted, such that animals initially receiving the drug delivered over 5 s, now had access to the drug over 90 s, and vice versa, during progressive ratio testing. The data indicate that rats with a history of chronic self-administration of rapid cocaine infusions (delivered over 5 vs. 90 s) are subsequently willing to work harder to obtain the drug, regardless of the speed at which it is delivered during progressive ratio testing. In Figure 7**A**, there was a significant main effect of group ($F(1,22) = 7.570$, $p = 0.0117$) and a significant Progressive Ratio Speed x Group interaction effect ($F(1,22) = 4.971$, $p = 0.0363$). Investigation of this interaction effect revealed that when cocaine was delivered over 90 s on the day of progressive ratio testing, rats in the 5 s group took more of the drug compared to rats in the 90 s group (One-tailed unpaired t-test on 90 s data; $t(22) = 3.172$, $p = 0.0022$). There were no statistically significant group differences when cocaine was delivered over 5 s on the day of testing. In Figure 7**B**, there was a significant main effect of group ($F(1,30) = 6.324$, $p = 0.0175$). Thus, regardless of the speed of cocaine delivery on the day of progressive ratio testing, rats that had previously self-administered rapid cocaine injections (5 vs. 90 s), took more of the drug.

DISCUSSION

In addicts, enhanced motivation for drug can lead to a state where drug procurement and drug use seem to direct the addict's behaviour (Bozarth, 1990). In these individuals, drug-seeking and drug-taking can also become compulsive, such that they will expend great amounts of effort to obtain the drug (Volkow et al., 2003, Volkow and Li, 2005). The present findings show that animals self-administering i.v. cocaine delivered more rapidly (over 5 s vs. 90 s) increase their drug consumption when given extended access to the drug (6 vs. 1 h/session), and are willing to work much harder to obtain cocaine, as measured under a PR schedule of reinforcement. Animals having chronically self-administered cocaine delivered rapidly showed enhanced motivation for the drug across a range of doses and speeds of i.v. drug infusion.

The speed of cocaine delivery did not influence drug consumption when rats had limited access (1 h/session) to the drug. This is consistent with prior work in rats showing that varying the rate of drug delivery (between 5-100 s) under limited access conditions (1 h/session) does not significantly influence cocaine intake (Wakabayashi et al., 2010, Pickens et al., 1969, Crombag et al., 2008). It has been argued that limiting access to drugs to 1-3 h/session is best suited to study stable drug intake rather than the patterns of drug seeking and taking that characterize drug addiction, and that allowing animals to self-administer drugs during longer sessions (e.g., 6 h/session) is a better model of drug addiction (Ahmed and Koob, 1998, Roberts et al., 2002). Indeed, rats that self-administer drugs for longer sessions show many of the behavioural symptoms of drug addiction in humans, including escalation of drug intake (Ahmed and Koob, 1998), enhanced susceptibility to drug-induced relapse (Knackstedt and Kalivas, 2007, Mantsch et al., 2004) and greater motivation to work for the drug ((Ben-Shahar et al., 2008, Paterson and Markou, 2003); but see (Li et al., 1994)). When we allowed our rats to self-administer cocaine for 6 h/session, animals with access to rapid cocaine infusions (delivered over 5 s) took almost twice as more drug than those with access to more sustained cocaine infusions (90 s). This was in spite of the fact that an 85-s timeout period followed each cocaine infusion in the 5-s group, making it such that animals in both the 5- and 90-s groups could only take one injection every 90 s. Therefore, consistent with recent work (Wakabayashi et

al., 2010), our results indicate that rapid cocaine delivery is associated with increased drug consumption.

In addition to promoting an increase in drug consumption, the rapid delivery of cocaine led to greater motivation to obtain the drug, as measured using a PR schedule of reinforcement. Animals with a history of self-administering rapid cocaine infusions (delivered over 5 vs. 90 s) were willing to work harder for the drug across a range of doses (0.063-0.5 mg/kg/infusion). In addition to quantitative differences in cocaine intake, varying the rate of cocaine delivery also led to *qualitative* differences in cocaine self-administration behaviour under PR conditions. While rats in the 5-s groups decreased cocaine intake with decreasing dose, rats in the 90-s groups appeared insensitive to drug dose and maintained the same level of drug intake under PR at all doses tested. During PR testing, cocaine was delivered over 5 s in the 5-s groups, and over 90 s in the 90-s groups. As such, it is possible that the 5-s groups were more motivated for cocaine not because of their history of repeated exposure to rapid cocaine infusions, but because delivering cocaine over 5 vs. 90 s during PR testing leads to greater motivation for the drug, regardless of past history. However, this is unlikely to explain our findings. Rats in the 5-s group were more motivated for cocaine than rats in the 90-s group, regardless of whether the drug was delivered over 5 or 90 s on the day of PR testing (at least in the animals that had previously self-administered 0.25 mg/kg/infusion over 5 or 90 s). These results suggest that it is not the speed of drug delivery on the test day, but the parameters of drug self-administration in the past that subsequently modulate the motivation for cocaine.

Why are rats with a history of repeated exposure to rapid cocaine infusions more motivated for the drug? We discuss potential explanations in this and in the following paragraphs. First, animals in the 5-s groups might have been more motivated to work for cocaine because they had more operant training during the extended access sessions. Indeed, they self-administered significantly more infusions than animals belonging to the 90-s groups, thus acquiring greater lever-pressing experience. It is known that more extensive operant training can promote more habit-based - as opposed to goal-directed - reward-seeking behaviour (Dickinson, 1985, Coutureau and Killcross, 2003). Extensive operant training has also been found to promote cocaine-primed reinstatement of drug-seeking behaviour (Keiflin et al., 2008). Therefore, it is possible that for the animals in 5-s

groups, cocaine-seeking became habit-based rather than goal-directed, and that this allowed them to reach higher breakpoints under PR conditions.

Second, animals in the 5-s groups might have been more motivated to work for cocaine because they were exposed to more drug during the extended access sessions (almost twice as more). Thus, it is possible that prior exposure to larger quantities of cocaine, and not simply exposure to more rapidly delivered cocaine, can lead to greater motivation for the drug. Indeed, animals that increase their drug intake during extended access self-administration sessions show increased motivation to obtain the drug (Paterson and Markou, 2003, Ben-Shahar et al., 2008). This has been related to various modifications in the brain of animals having been exposed to cocaine over extended periods of time, such as decreased levels of dopamine D2 receptor mRNA in the medial and orbital prefrontal cortex and a decline in D2 receptor protein in the medial prefrontal cortex (Briand et al., 2008), and increased levels of Homer 1b/c and the NMDA receptor subunits NR2a and NR2b in the medial prefrontal cortex (Ben-Shahar et al., 2009). In the current study, it is not possible to dissociate the effects of the speed of cocaine delivery from those of the quantity of cocaine intake. In future studies, one might address this issue by limiting cocaine intake to similar levels in the 5- and 90-s groups prior to PR testing. Whatever the outcome, the present findings suggest that the self-administration of rapidly delivered cocaine promotes increased drug intake, and exposure to large amounts of cocaine might subsequently contribute to a greater willingness to expend effort to obtain the drug.

Third, animals in the 5-s groups might have been more motivated to work for cocaine because repeated exposure to rapid versus more sustained cocaine infusions induces forms of neural plasticity that promote sensitization to the incentive motivational effects of cocaine (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004). The precise nature of this plasticity remains to be determined. However, it has previously been demonstrated that exposure to rapid versus more sustained cocaine infusions a) increases the vulnerability to psychomotor sensitization (Samaha et al., 2002) b) alters immediate early gene expression in mesocorticolimbic structures (Samaha et al., 2004, Ferrario et al., 2008), c) alters blockade of dopamine reuptake (Samaha et al., 2004), d) alters dopamine overflow in the nucleus accumbens (Ferrario et al., 2008), and e) alters brain metabolic activity in the nucleus accumbens and ventral tegmental area (Brown and Kiyatkin, 2005). Any or a combination

of these neuroplastic changes might contribute to the ability of rapidly delivered cocaine to lead to greater motivation for the drug.

Fourth, animals in the 5-s groups might have reached greater breakpoints for cocaine under PR because they have become tolerant to the hedonic and rewarding effects of cocaine, and thus need greater plasma levels of the drug to obtain the same subjective effects. The development of tolerance to the hedonic and rewarding effects of cocaine may be explained by the dysregulation of hedonic allostasis, which is characterised by the inability to attain the initial hedonic effects associated with the drug after chronic drug use, thus leading to compulsive drug-seeking and drug-taking behaviour (Ahmed et al., 2002, Koob and Le Moal, 1997). However, tolerance to the hedonic and rewarding effects of cocaine seems unlikely to explain the effects observed here because animals self-administering cocaine delivered over 5 s showed an upward shift in the dose-response curve for cocaine under PR (figure 6) – as opposed to the downward shift that is associated with tolerance under PR (Li et al., 1994).

Finally, rats injecting rapid cocaine infusions may have worked harder for the drug under PR because they attributed increased motivational value not only to cocaine, but also to cocaine-associated stimuli. This is because each self-administered cocaine infusion was accompanied by illumination of a stimulus light, such that this light became a cocaine cue. Cocaine associated cues are known to elicit approach (Uslaner et al., 2006), induce reinstatement of drug seeking behaviour (Wit and Stewart, 1981), as well as promote drug-seeking and drug-taking behaviour (Panlilio et al., 1996). However, this explanation seems unlikely because we have shown recently that rats self-administering cocaine delivered either over 5 or 90 s attribute similar incentive motivational value to discrete cues associated with the drug (Samaha et al., 2011).

While the mechanisms that might explain why animals exposed to rapidly delivered cocaine are willing to work harder for the drug remain to be determined, certain potential explanations can be excluded. First, it is possible that the slower delivery of cocaine might lead to lesser drug reaching the brain. This seems unlikely. First, Samaha and colleagues have shown through pharmacokinetic modeling that when cocaine is delivered over 5, 25, 50 and 100 s, the maximum amount of drug that reaches the brain does not vary, but the rate of rise of drug levels does (Samaha et al., 2002). Second, our results show no

difference in self-administration behaviour between rats receiving the drug delivered quickly (5 s) or more slowly (90 s) when exposure to the drug was limited to 1 hour. This observation is consistent with the results from other studies (Wakabayashi et al., 2010, Crombag et al., 2008), and suggests that similar amounts of cocaine reach the brain whether drug is delivered over 5 or 90 s. Thirdly, brain dopamine levels produced by cocaine are linearly correlated with brain concentrations of cocaine (Nicolaysen et al., 1988), and Ferrario et al. (2008) have shown that the rate of infusion (5 vs. 100 s) of an acute cocaine injection influenced neither the total amount of dopamine nor the peak levels of dopamine in the brain. Samaha and colleagues (2002) also showed that there is no effect of cocaine infusion speed (over the range tested here) on the acute locomotor activating effects of cocaine, indicating that brain concentrations of cocaine were not influenced by the speed of delivery. Another possible explanation for the effects seen here is that the greater delay to reinforcement in rats self-administering 90-s cocaine injections made it such that these rats did not learn the lever-pressing behaviour as well as the 5-s rats, and that this led to lower drug intake during LgA and lower breakpoints under PR in the 90-s rats. Indeed, animals learn an operant behaviour better when it is closely followed by its reinforcement (Wolfe, 1934, Roberts, 1930), and a 5-s cocaine infusion will provide more immediate reinforcement of lever-pressing behaviour than a 90-s cocaine infusion. However, during limited access to cocaine, animals in the 5- and 90-s groups self-administered similar amounts of cocaine, suggesting that both groups learned the operant behaviour that produced cocaine equally well. In addition, it has been shown that cocaine delivery over 5 or 90 s has no effects on the acquisition of operant responding for this drug (Crombag et al., 2008).

There are limitations to the present study that must be taken into consideration. Firstly, in this animal model, we only examined two of the numerous symptoms which characterize drug addiction: 1) an escalation in drug consumption, and 2) an increased willingness to spend time and effort in activities that will lead to the acquirement of the drug (APA, 1994). It remains to be determined how the speed of cocaine delivery might influence other behavioural symptoms of addiction, including persistence of drug use in the face of adverse consequences. Secondly, another drawback in this study is that we cannot assure that the increase in drug intake was solely due to the increase in session duration from 1 to 6 h. It is possible that the increase in drug consumption was due to changes occurring across days of

testing. However, due to the variability in the number of training sessions the animals required in order to acquire self-administration behavior, it is difficult to determine if increase in intake occurred over days. Also, subsequent studies would benefit from including a control group where a subset of animals would continue to be exposed to cocaine over short access sessions for 12 days, while the rest of the animals would receive prolonged access to the drug. Taking these factors into consideration would help us identify if the escalation seen during the transition to 6-h sessions occurred due to session duration or history of repeated cocaine exposure over days. Finally, the parameters used in this study do not allow us to determine whether the increase in intake and motivation for the drug were due to the fact that animals receiving drug delivered over 5 s self-administered greater quantities of cocaine during the extended access sessions or if it was because they had a history of taking the drug delivered more rapidly, when compared to the animals self-administering cocaine delivered over 90 s. Further studies are needed to dissociate the respective contributions of these two factors.

In conclusion, the present findings demonstrate that increasing the speed at which cocaine is delivered leads to greater drug intake and a willingness to provide more effort in order to obtain the drug. These observations model the more compulsive patterns of drug intake observed in addicts that use routes of administration that rapidly deliver drugs to the brain (Hatsukami and Fischman, 1996, Jones, 1990, Gossop et al., 1992, Gossop et al., 1994). Thus the rapid uptake of cocaine into the brain might facilitate addiction because it promotes changes in brain motivation circuits that make the drug more ‘wanted’, leading to compulsive drug taking. The challenge now is to identify the nature of these brain changes.

REFERENCES

- AHMED, S. H. 2012. The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience*, 211, 107-125.
- AHMED, S. H., KENNY, P. J., KOOB, G. F. & MARKOU, A. 2002. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci*, 5, 625-6.
- AHMED, S. H. & KOOB, G. F. 1998. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*, 282, 298-300.
- ANTHONY, J. C. 2002. Epidemiology of drug dependence. *In*: DAVIS, K. L., CHARNEY, D., COYLE, J. T. & NEMEROFF, C. (eds.) *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- ANTHONY, J. C., WARNER, L. A. & KESSLER, R. C. 1994. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 244-68.
- APA 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*, Washington, DC, American Psychiatric Association.
- BALSTER, R. L. & SCHUSTER, C. R. 1973. Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav*, 20, 119-29.

- BEN-SHAHAR, O., OBARA, I., ARY, A. W., MA, N., MANGIARDI, M. A., MEDINA, R. L. & SZUMLINSKI, K. K. 2009. Extended daily access to cocaine results in distinct alterations in Homer 1b/c and NMDA receptor subunit expression within the medial prefrontal cortex. *Synapse*, 63, 598-609.
- BEN-SHAHAR, O., POSTHUMUS, E. J., WALDROUP, S. A. & ETTENBERG, A. 2008. Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 863-9.
- BOZARTH, M. A. 1990. Drug addiction as a psychobiological process. *In*: WARBURTON, D. M. (ed.) *Addiction controversies* London: Harwood Academic Publishers.
- BRIAND, L. A., FLAGEL, S. B., GARCIA-FUSTER, M. J., WATSON, S. J., AKIL, H., SARTER, M. & ROBINSON, T. E. 2008. Persistent Alterations in Cognitive Function and Prefrontal Dopamine D2 Receptors Following Extended, but Not Limited, Access to Self-Administered Cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2969-2980.
- BROWN, P. L. & KIYATKIN, E. A. 2005. Brain temperature change and movement activation induced by intravenous cocaine delivered at various injection speeds in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 181, 299-308.
- CHEN, C. Y. & ANTHONY, J. C. 2004. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 172, 78-86.
- COUTUREAU, E. & KILLCROSS, S. 2003. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behav Brain Res*, 146, 167-174.

- CROMBAG, H. S., FERRARIO, C. R. & ROBINSON, T. E. 2008. The rate of intravenous cocaine or amphetamine delivery does not influence drug-taking and drug-seeking behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 90, 797-804.
- DEGENHARDT, L., BOHNERT, K. M. & ANTHONY, J. C. 2008. Assessment of cocaine and other drug dependence in the general population: "gated" versus "ungated" approaches. *Drug Alcohol Depend*, 93, 227-32.
- DICKINSON, A. 1985. Actions and Habits - the Development of Behavioral Autonomy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 308, 67-78.
- FERRARIO, C. R., SHOU, M., SAMAHA, A. N., WATSON, C. J., KENNEDY, R. T. & ROBINSON, T. E. 2008. The rate of intravenous cocaine administration alters c-fos mRNA expression and the temporal dynamics of dopamine, but not glutamate, overflow in the striatum. *Brain Res*, 1209, 151-6.
- GAWIN, F. H. & ELLINWOOD, E. H., JR. 1988. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med*, 318, 1173-82.
- GORELICK, D. A. 1992. Progression of dependence in male cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 18, 13-9.
- GOSSOP, M., GRIFFITHS, P., POWIS, B. & STRANG, J. 1992. Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *British Journal of Addiction*, 87, 1527-1536.
- GOSSOP, M., GRIFFITHS, P., POWIS, B. & STRANG, J. 1994. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *Br J Psychiatry*, 164, 660-4.
- HATSUKAMI, D. K. & FISCHMAN, M. W. 1996. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*, 276, 1580-8.

- HENNINGFIELD, J. E. & KEENAN, R. M. 1993. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*, 61, 743-50.
- JAVAID, J. I., FISCHMAN, M. W., SCHUSTER, C. R., DEKIRMENJIAN, H. & DAVIS, J. M. 1978. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science*, 202, 227-8.
- JONES, R. T. 1990. The pharmacology of cocaine smoking in humans. *NIDA Res Monogr*, 99, 30-41.
- KATO, S., WAKASA, Y. & YANAGITA, T. 1987. Relationship between minimum reinforcing doses and injection speed in cocaine and pentobarbital self-administration in crab-eating monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 28, 407-10.
- KEIFLIN, R., VOUILLAC, C. & CADOR, M. 2008. Level of operant training rather than cocaine intake predicts level of reinstatement. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 247-61.
- KNACKSTEDT, L. A. & KALIVAS, P. W. 2007. Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *J Pharmacol Exp Ther*, 322, 1103-9.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. 1997. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-8.
- LI, D., DEPOORTERE, R. & EMMETT-OGLESBY, M. 1994. Tolerance to the reinforcing effects of cocaine in a progressive ratio paradigm. *Psychopharmacology*, 116, 326-332.
- LIU, Y., ROBERTS, D. C. & MORGAN, D. 2005. Sensitization of the reinforcing effects of self-administered cocaine in rats: effects of dose and intravenous injection speed. *Eur J Neurosci*, 22, 195-200.

- MANTSCH, J. R., YUFEROV, V., MATHIEU-KIA, A. M., HO, A. & KREEK, M. J. 2004. Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 175, 26-36.
- NICOLAYSEN, L. C., PAN, H.-T. & JUSTICE JR, J. B. 1988. Extracellular cocaine and dopamine concentrations are linearly related in rat striatum. *Brain Res*, 456, 317-323.
- O'BRIEN, C. P. 2008. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 3277-86.
- O'BRIEN, M. S. & ANTHONY, J. C. 2005. Risk of becoming cocaine dependent: epidemiological estimates for the United States, 2000-2001. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1006-18.
- OLMSTEAD, M. C. 2011. *Animal models of drug addiction*. New York: Humana Press.
- PANLILIO, L., SCHINDLER, C. & WEISS, S. 1996. Cocaine self-administration increased by compounding discriminative stimuli. *Psychopharmacology*, 125, 202-208.
- PANLILIO, L. V., GOLDBERG, S. R., GILMAN, J. P., JUFER, R., CONE, E. J. & SCHINDLER, C. W. 1998. Effects of delivery rate and non-contingent infusion of cocaine on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 137, 253-8.
- PATERSON, N. E. & MARKOU, A. 2003. Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, 14, 2229-32.

- PICKENS, R., DOUGHERTY, J. & THOMPSON, T. 1969. Effects of volume and duration of infusion on cocaine reinforcement with concurrent activity recording. *In: NAS-NRC (ed.) Minutes of the Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*. Washington, D.C.
- RICHARDSON, N. R. & ROBERTS, D. C. S. 1996. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66, 1-11.
- ROBERTS, D. C., BREBNER, K., VINCLER, M. & LYNCH, W. J. 2002. Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug Alcohol Depend*, 67, 291-9.
- ROBERTS, D. C., MORGAN, D. & LIU, Y. 2007. How to make a rat addicted to cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1614-24.
- ROBERTS, W. H. 1930. The effect of delayed feeding on white rats in a problem cage. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology*, 37, 35-58.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18, 247-91.
- SAMAHA, A. N., LI, Y. & ROBINSON, T. E. 2002. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci*, 22, 3244-50.
- SAMAHA, A. N., MALLET, N., FERGUSON, S. M., GONON, F. & ROBINSON, T. E. 2004. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci*, 24, 6362-70.
- SAMAHA, A. N., MINOGIANIS, E. A. & NACHAR, W. 2011. Cues Paired with either Rapid or Slower Self-Administered Cocaine Injections Acquire Similar Conditioned Rewarding Properties. *Plos One*, 6.

- SCHINDLER, C. W., PANLILIO, L. V. & THORNDIKE, E. B. 2009. Effect of rate of delivery of intravenous cocaine on self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 93, 375-81.
- SORGE, R. E. & CLARKE, P. B. 2009. Rats self-administer intravenous nicotine delivered in a novel smoking-relevant procedure: effects of dopamine antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 330, 633-40.
- USLANER, J. M., ACERBO, M. J., JONES, S. A. & ROBINSON, T. E. 2006. The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res*, 169, 320-324.
- VANDERSCHUREN, L. J. & EVERITT, B. J. 2004. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 305, 1017-9.
- VOLKOW, N. & LI, T. K. 2005. The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci*, 8, 1429-30.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. & WANG, G. J. 2003. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 111, 1444-51.
- WAKABAYASHI, K. T., WEISS, M. J., PICKUP, K. N. & ROBINSON, T. E. 2010. Rats markedly escalate their intake and show a persistent susceptibility to reinstatement only when cocaine is injected rapidly. *J Neurosci*, 30, 11346-55.
- WAKASA, Y., TAKADA, K. & YANAGITA, T. 1995. Reinforcing effect as a function of infusion speed in intravenous self-administration of nicotine in rhesus monkeys. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 15, 53-9.
- WIT, H. & STEWART, J. 1981. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology*, 75, 134-143.

WOLFE, J. B. 1934. The effect of delayed reward upon learning in the white rat. *Journal of Comparative Psychology*, 17, 1-21.

WOOLVERTON, W. L. & WANG, Z. 2004. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *Eur J Pharmacol*, 486, 251-7.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Timeline of behavioural training and self-administration testing. h, hour. s, seconds.

Figure 2. Mean \pm SEM number of days to meet criteria for stable self-administration at each training step. All animals self-administered cocaine (0.25 or 0.5 mg/kg/infusion) over 5 s here. Each infusion was followed by a timeout period during which cocaine was unavailable. The length of the timeout period was gradually increased between sessions from 20 to 85 seconds. n 's = 11-16/group. FR, fixed ratio. s, seconds. TO, timeout interval. (Tukey's honest significance test) $*p < 0.05$ compared with the 0.25 mg/kg-5 s group at the same training step.

Figure 3. The speed of i.v. cocaine delivery does not influence self-administration behaviour when access to the drug is limited (1 h/session). **A**, Number of infusions earned. **B**, Number of active and inactive lever presses. **C**, Inter-infusion interval. **D**, cumulative response curves for the number of infusions in a representative rat from each group during the last of three ShA sessions. Data represent Mean \pm SEM. n 's = 11-16/group. min, minutes. s, seconds.

Figure 4. When access to cocaine was extended to six hours per session, rats in the 5-s groups took more drug compared to rats in the 90-s groups. Number of infusions earned by rats self-administering 0.25 or 0.5 mg/kg/infusion cocaine over 5 or 90 s after the first hour (**A, C**) or after 6 hours (**B, D**) of the LgA session. LgA sessions are presented in blocks of two daily sessions. Number of infusions averaged over the last two ShA sessions is included for comparison. All values are mean \pm SEM. n 's = 11-16/group. s, seconds. ShA, short access. (Bonferroni post-test) $*p < 0.05$ compared with the 90-s group during the same session. $^{\#}p < 0.0001$ compared with the 90-s group during the same session.

Figure 5. Cumulative cocaine intake across long-access self-administration sessions was greater in rats self-administering rapid infusions of the drug (5 vs. 90 s).

Cumulative cocaine intake in rats self-administering 0.25 or 0.5 mg/kg/infusion cocaine delivered either over 5 or 90 s over twelve 6-h sessions. Values are mean \pm SEM. n 's = 11-16/group. s, seconds. (Bonferroni post-test) $*p < 0.05$ compared with 90-s group during same session; $^{\#}p < 0.0001$ compared to 90-s group.

Figure 6. Across a range of doses, animals self-administering cocaine injections delivered over 5 s are more motivated to obtain the drug compared to animals self-administering cocaine delivered over 90 s.

Number of self-administered infusions and corresponding ratios under progressive ratio conditions over a range of doses in rats initially self-administering 0.25 mg/kg/infusion (**A**) or 0.5 mg/kg/infusion (**B**) cocaine delivered either over 5 or 90 s. Values are mean \pm SEM of two sessions for each dose. n 's = 11-16/group. s, seconds. (Two-tailed unpaired t-test) $*p < 0.05$ compared to 90-s group at same dose. $^{\#}p < 0.0001$ compared to 90-s group at same dose.

Figure 7. Subjects with a history of chronic self-administration of rapid cocaine injections (delivered over 5 vs. 90 s) are more motivated for cocaine, regardless of whether it is delivered over 5 or 90 s on the test day.

Number of infusions earned and corresponding ratios when cocaine was delivered over 5 or 90 s during progressive ratio testing. Panel **A** shows data for rats with a history of self-administering 0.25 mg/kg/infusion either over 5 or 90 s. Panel **B** shows data for rats with a history of self-administering 0.5 mg/kg/infusion either over 5 or 90 s. Values are mean \pm SEM of 2-3 sessions at each cocaine delivery speed. n 's = 11-16/group. 5 sec, progressive ratio using a 5-s delivery speed. 90 sec, progressive ratio using a 90-s delivery speed. s, seconds. (One-tailed unpaired t-test) $*p < 0.05$ compared to 90-s group.

FIGURES

Figure 1

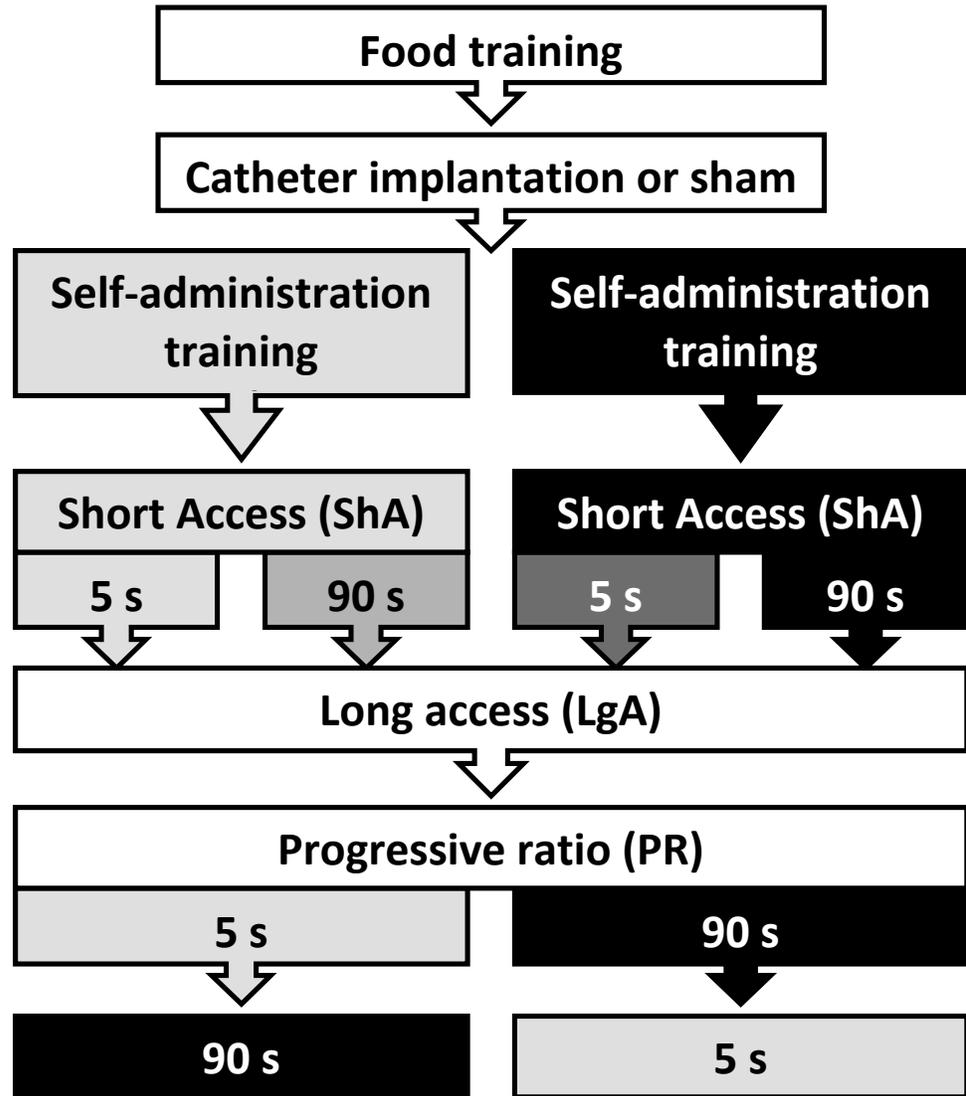


Figure 2

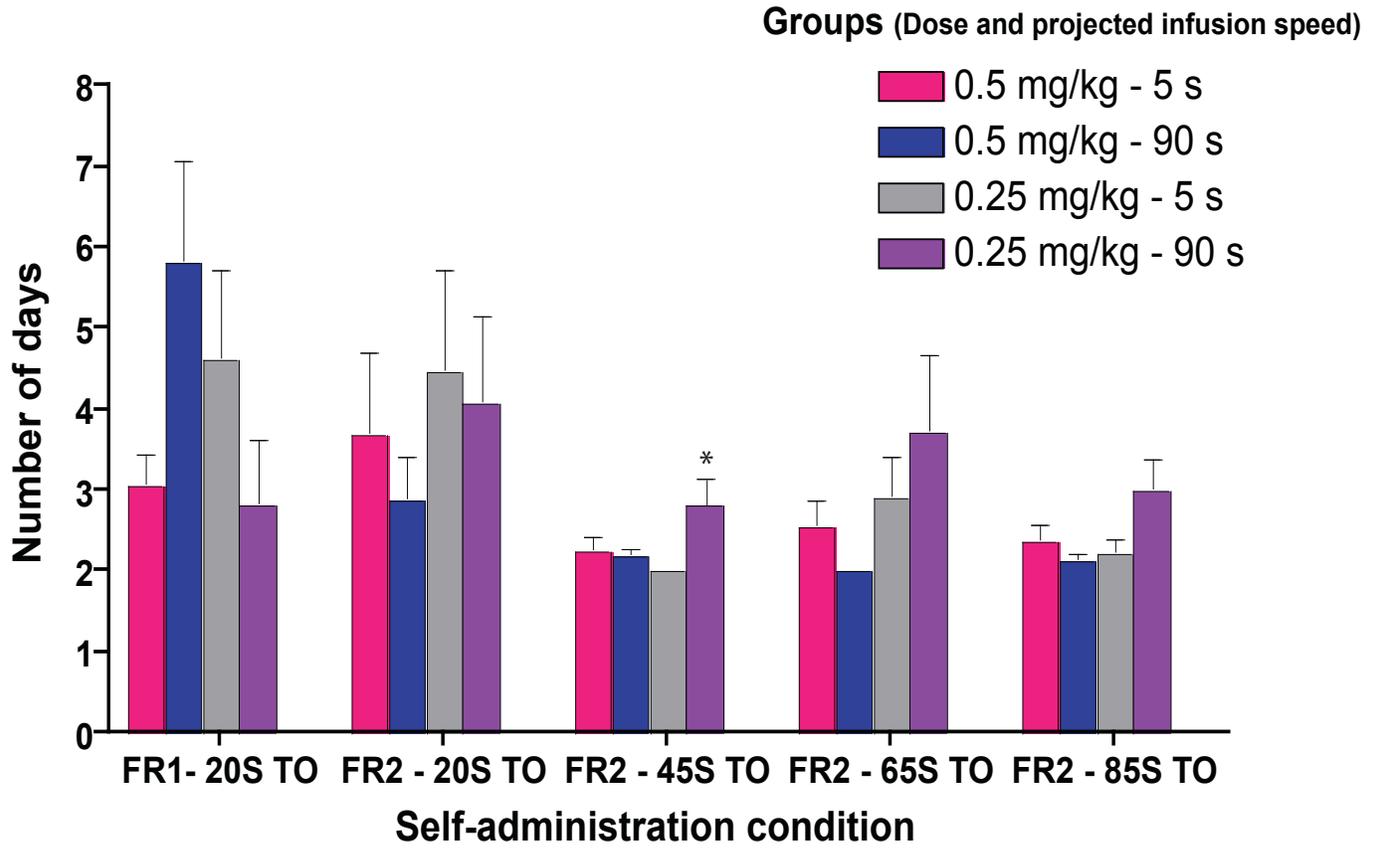


Figure 3

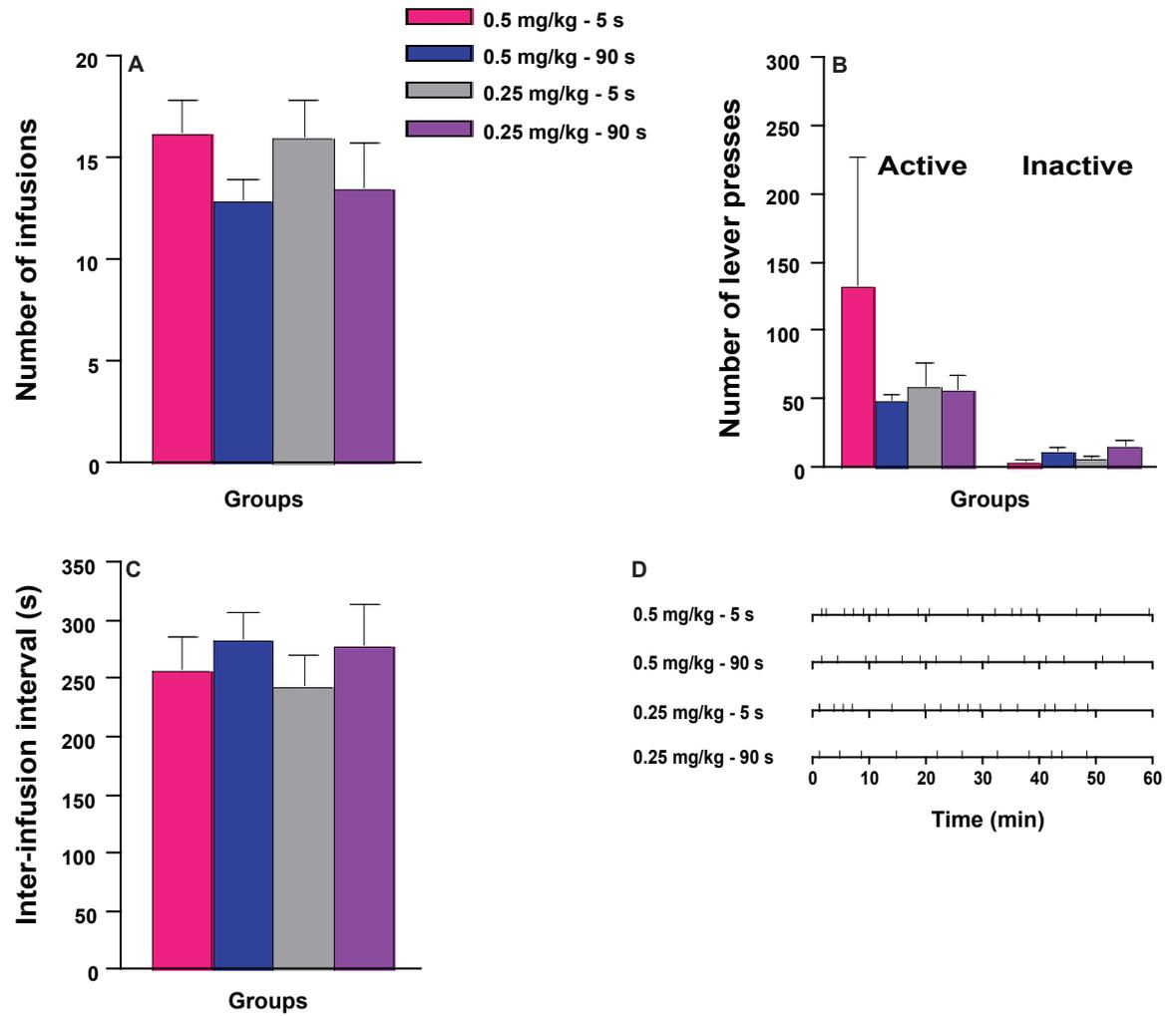


Figure 4

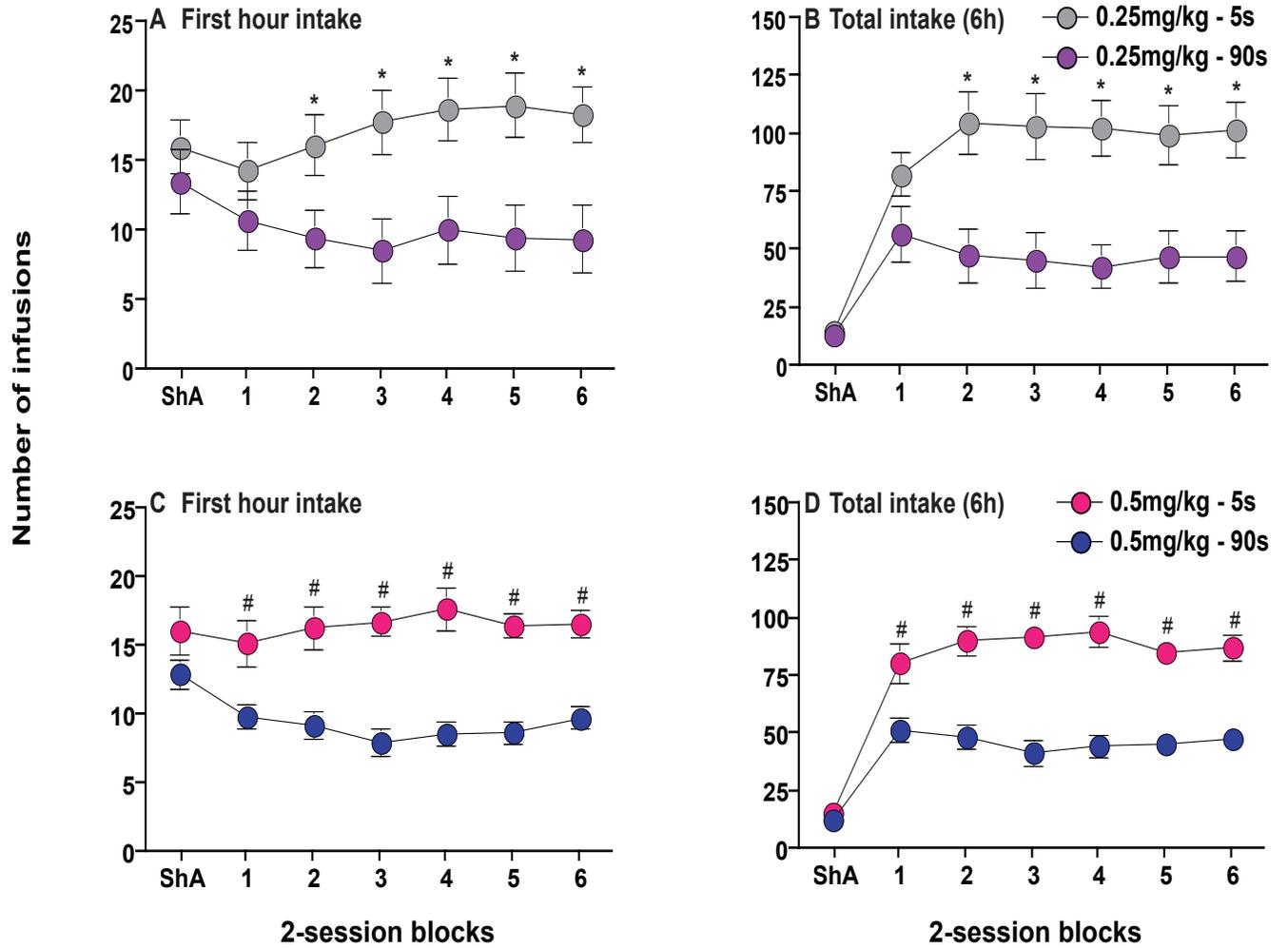


Figure 5

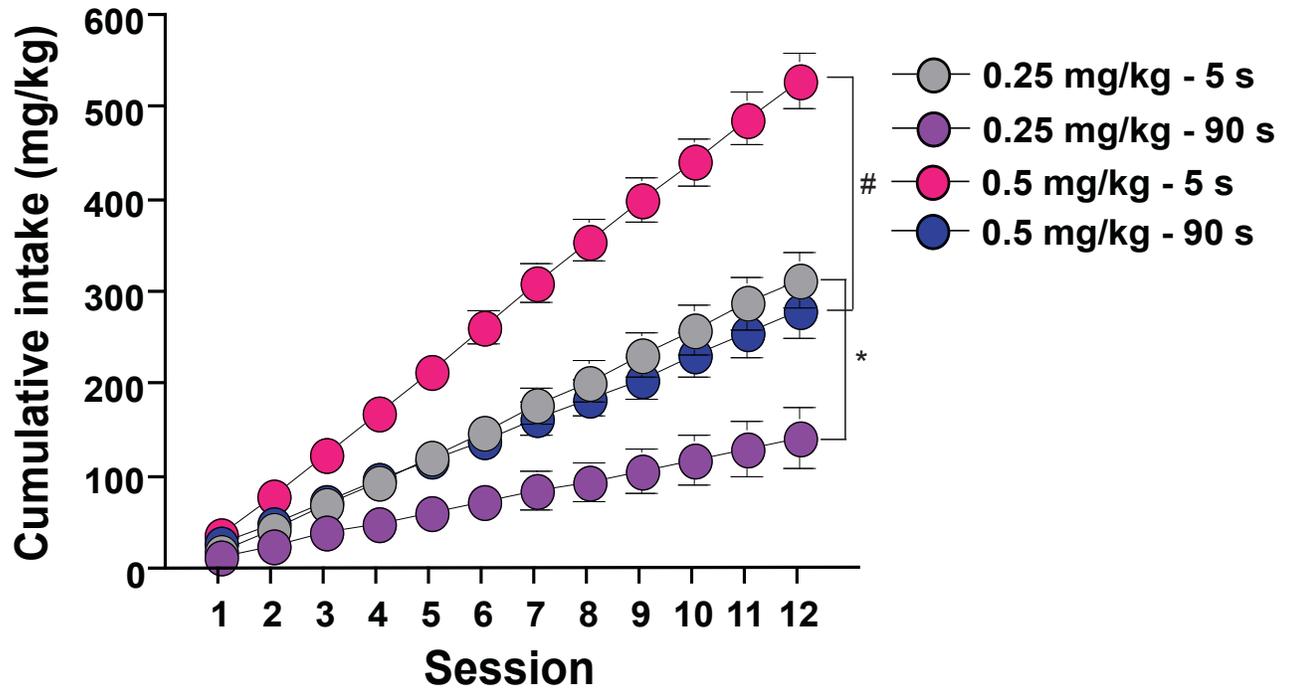


Figure 6

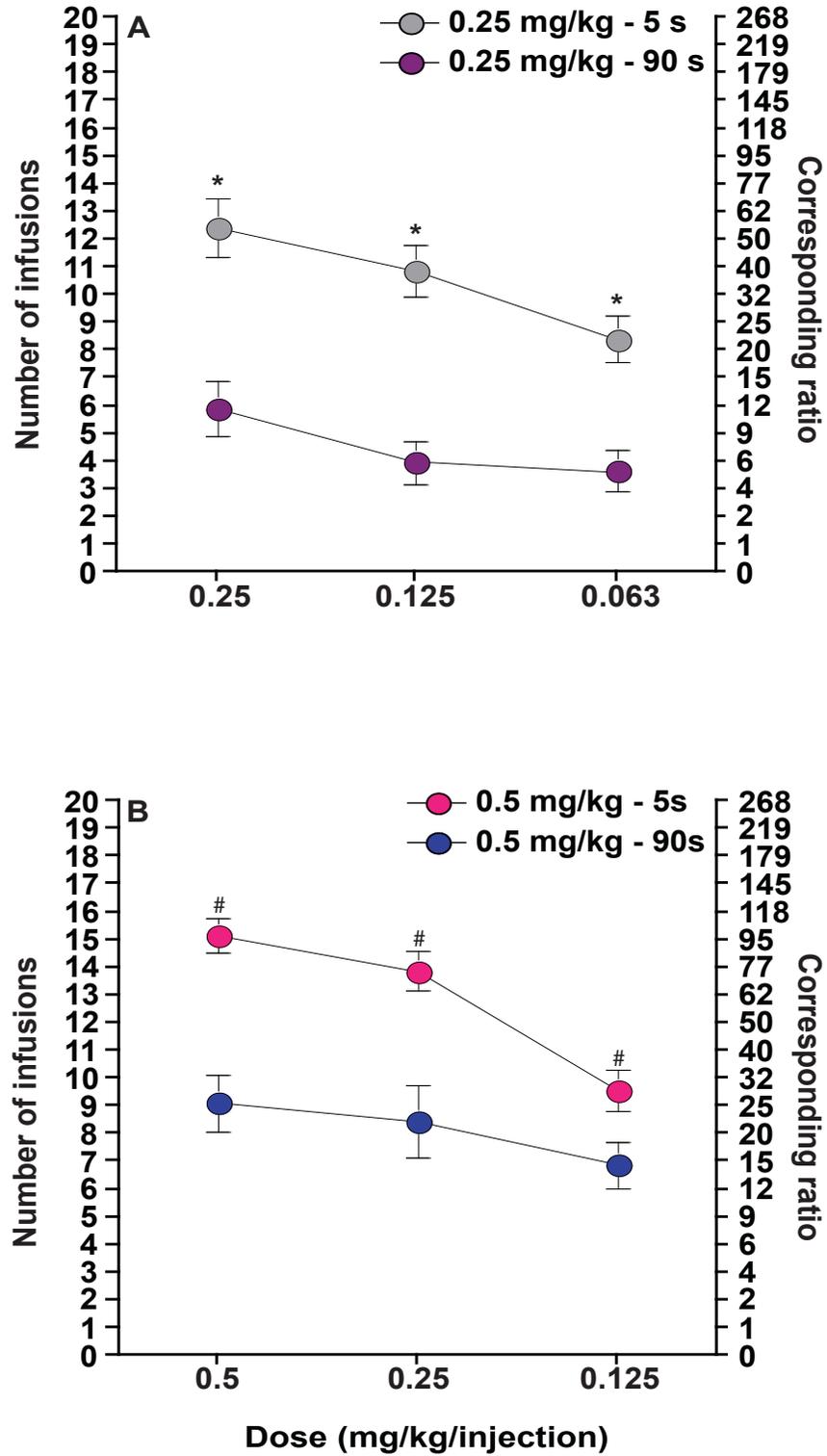
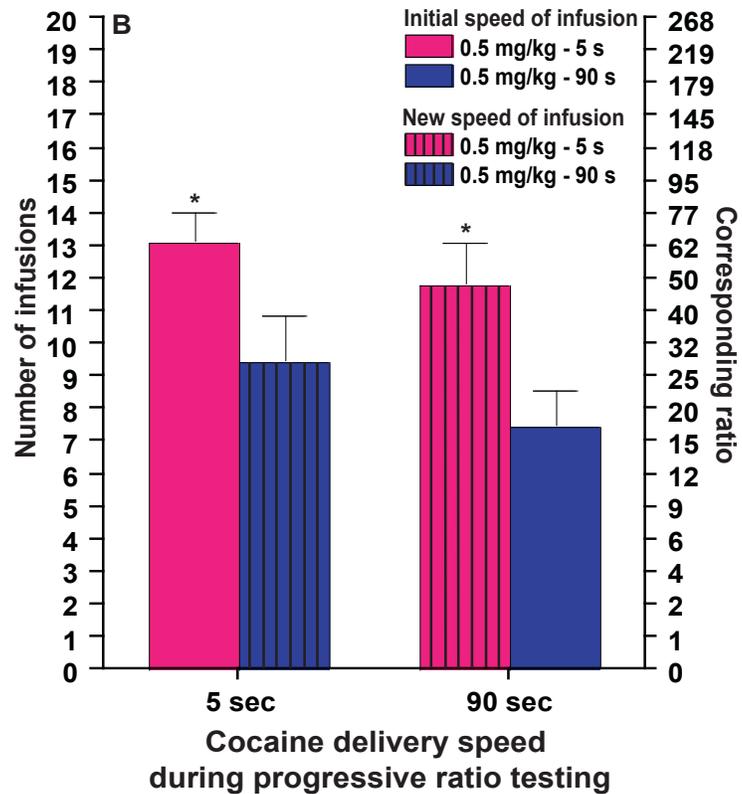
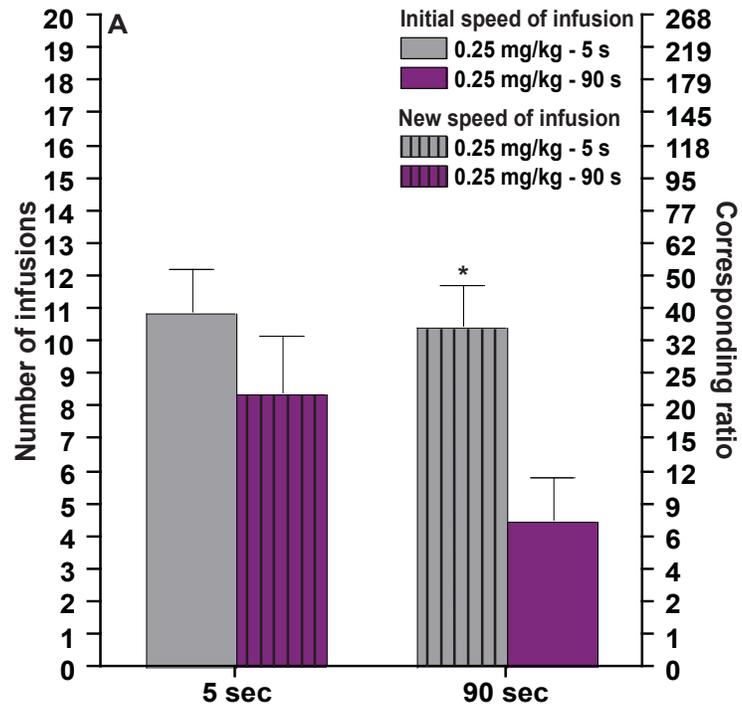


Figure 7



Discussion

5. Résumé et implications des résultats

Le développement de la toxicomanie est un phénomène très complexe. Malgré que plusieurs personnes expérimentent avec une substance d'abus au moins une fois dans leur vie, peu de personnes vont passer d'un usage récréatif à la toxicomanie (Leshner, 2001). Plusieurs facteurs ont été étudiés pour expliquer cette transition. Les facteurs habituellement étudiés sont principalement d'ordre génétique, biologique et environnemental (Piazza et al., 1998). Cependant, les caractéristiques d'une drogue elle-même peuvent aussi avoir un impact sur l'évolution de la toxicomanie (Farré and Camí, 1991, Hatsukami and Fischman, 1996). Une de ces caractéristiques est la vitesse à laquelle la drogue arrive à ses cibles dans le cerveau. Les conditionnements et les voies d'administration qui mènent à une augmentation rapide de la concentration de drogue dans le cerveau faciliteraient la transition vers la toxicomanie. De nombreuses études chez le rat (Wakabayashi et al., 2010, Schindler et al., 2009, Samaha et al., 2004, Samaha et al., 2005), le singe (Balster and Schuster, 1973, Panlilio et al., 1998, Kato et al., 1987, Woolverton and Wang, 2004) et l'humain (Hatsukami and Fischman, 1996, Jones, 1990) démontrent que plus la vitesse d'administration de la cocaïne est rapide, plus le sujet présente un risque de développer la toxicomanie.

Les objectifs de la présente étude font suite aux données récentes de Wakabayashi et ses collègues qui ont démontré que chez des rats s'étant auto administré de la cocaïne pendant de longues sessions quotidiennes (6 h/session), la vitesse d'injection rapide de la cocaïne (5 vs 45 et 90 s) par voie intraveineuse augmentait 1) la consommation et 2) le risque de rechute suite à une longue période d'abstinence (Wakabayashi et al., 2010). Pour faire suite à cette étude, nous voulions examiner les effets de la vitesse d'injection sur un autre symptôme principal de la toxicomanie: la volonté de consacrer de plus en plus de ressources pour obtenir la drogue. Plus précisément, nous avons évalué l'hypothèse selon laquelle l'injection rapide de cocaïne (5 vs 90 s) augmente la motivation à travailler plus fort pour acquérir la drogue. Nos résultats ont démontré que l'injection rapide de drogue au cerveau mène à l'augmentation de la consommation de drogue ainsi que la motivation à fournir de l'énergie pour l'obtenir, et ceci, peu importe la dose ou la vitesse d'injection le jour du test. Ces résultats pourraient donc servir à mieux comprendre pourquoi certains individus sont plus à risque de développer la toxicomanie que d'autres.

6. Le choix des vitesses d'injection

Bien que de nombreux individus vont s'exposer initialement à la cocaïne par la voie intranasale, voie associée à la livraison lente de la cocaïne au cerveau, plus de 70% de ces personnes passeront aux voies par inhalation et/ou par intraveineuse. Ces dernières voies d'administration sont plus rapides et ont un potentiel d'abus plus important, et ce, dans les trois ans qui suivent leur initiation à cette drogue (Dunn and Laranjeira, 1999, Guindalini et al., 2006). Les vitesses d'infusion par i.v. que nous avons étudiées chez le rat sont-elles pertinentes cliniquement? Nous avons utilisé deux vitesses d'injection différentes, soit 5 et 90 s, afin d'étudier les effets sur la consommation et la motivation à obtenir la drogue; deux comportements impliqués dans la toxicomanie. Chez l'humain, la cocaïne arrive très rapidement dans le cerveau lorsqu'elle est administrée par la voie intraveineuse (environ 16 s pour passer d'une veine dans le bras au cerveau) et en fumant le crack (5-10 s pour passer des poumons au cerveau) (Jones, 1984, Jones, 1990). De plus, la voie intraveineuse et l'inhalation permettent d'atteindre des concentrations maximales de cocaïne dans le cerveau et le plasma de 1-5 minutes après l'administration de la dose. Pour ce qui est de la voie intranasale, elle est caractérisée par une augmentation plus graduelle (environ 60 minutes) des concentrations maximales plasmatiques et cérébrales de la cocaïne (Chow et al., 1999, Jones, 1984, Van Dyke et al., 1976, Javid et al., 1978a, Bansal and Morgan, 2009). La voie intranasale a l'avantage d'éviter les effets du premier passage hépatique parce que la drogue entre directement dans le système circulatoire via la muqueuse nasale. Par contre, l'absorption au niveau des membranes muqueuses nasales et la vasoconstriction des vaisseaux de la muqueuse produite lors de l'utilisation de la cocaïne ralentissent l'arrivée de la drogue au cerveau (Chow et al., 1999, Verebey and Gold, 1988).

Dans le but de produire des différences dans la vitesse d'administration, nous avons choisi les vitesses d'injection de 5 et 90 s par i.v. Plusieurs observations ont mené aux choix de ces deux vitesses. Premièrement, il a été rapporté par des cocaïnomanes, qui s'injectent la drogue par i.v. que le temps d'injection était entre 3 et 10 s (Zernig et al., 2003). Deuxièmement, Brown et Kiyatkin ont montré qu'une gamme de vitesses comparable à la nôtre (4-64 s) produit des changements distincts dans la température du cerveau chez les rats. Dans ce cas, la vitesse d'injection rapide (4 vs. 16 et 64 s) de cocaïne a engendré une augmentation rapide, intense et prolongée de la température dans le cerveau

versus les effets provoqués par l'infusion à des vitesses plus lentes (Brown and Kiyatkin, 2005). Finalement, une gamme de vitesses d'administration par i.v. de 2 à 60 s permettait d'observer des différences entre les mesures subjectives de l'effet de la drogue tels que le «rush», le «high» et autres réponses ressenties par l'utilisateur s'injectant la cocaïne. En effet, une vitesse d'injection rapide de cocaïne amplifierait ces effets (Abreu et al., 2001, Nelson et al., 2006).

Un étude de modélisation pharmacocinétique utilisée pour estimer la concentration de cocaïne dans le cerveau a permis de prévoir que le fait de varier la vitesse d'injection par voie intraveineuse entre 5 et 90 s permet de modifier la vitesse que la cocaïne parvient au cerveau sans causer des changements dans la concentration maximale de cette drogue (Samaha et al., 2002). De plus, la variation de vitesse entre 5 et 90 s avait permis de noter des différences dans les niveaux de dopamine extracellulaire dans le striatum (Ferrario et al., 2008).

Les vitesses d'injection de drogue que nous avons utilisées ont déjà été utilisées pour étudier les modifications moléculaires et neurocomportementales lors de l'administration de la cocaïne. Premièrement, la vitesse d'injection rapide (5 vs. 100 s) de cocaïne par voie intraveineuse induit une expression supérieure des gènes immédiats précoces *c-fos* et *arc* dans les structures méso-corticolimbiques, dont le cortex préfrontal médial, le noyau accumbens, le caudé-putamen, le cortex préfrontal et le striatum (Samaha et al., 2004, Ferrario et al., 2008). Deuxièmement, les vitesses utilisées dans notre étude ont des effets différents sur la sensibilisation dopaminergique; où une infusion de cocaïne 0.5 mg/kg induit la sensibilisation psychomotrice (identifiée par l'augmentation de l'activité locomotrice) seulement lorsque la drogue est administrée via une injection en 5 s et non en 100 s (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004).

Finalement, la vitesse d'injection rapide (5 s) versus la vitesse plus lente (90 s) influencent deux comportements caractéristiques de la toxicomanie soit: 1) la consommation de drogue où la cocaïne livrée en 5 s augmente la prise de drogue et 2) la rechute, où une injection aiguë ou «priming injection» donnée 45 jours après la dernière session d'auto administration a rétablit le comportement de recherche de drogue, et ce, seulement chez les rats s'étant précédemment auto administrés la cocaïne livrée en 5 s (Wakabayashi et al., 2010).

7. Évaluation de la consommation de cocaïne durant l'accès limité à la drogue

Dans un premier temps, nous voulions comparer les effets de la vitesse d'administration sur la consommation de drogue lorsque les rats avaient accès à la cocaïne par voie intraveineuse pendant un temps limité (1 h/session) avec un programme de renforcement à ratio fixe. En accord avec des données précédentes (Wakabayashi et al., 2010), la vitesse d'injection de la cocaïne n'a pas influencé la quantité de drogue consommée lorsque celle-ci était disponible durant de courtes sessions (1 h/session). De plus, ces observations concordent avec les résultats d'autres chercheurs, où la variation de la vitesse d'injection entre 5 et 100 s chez des rats s'auto administrant la cocaïne par intraveineuse en accès limité n'a pas influencée ni l'acquisition, ni le maintien d'un comportement de recherche et de prise de drogue, ni la motivation à travailler pour obtenir la drogue sous PR, ni le rétablissement d'un comportement de recherche de drogue suite à une période d'abstinence (Liu et al., 2005a, Crombag et al., 2008). Effectivement, nos résultats montrent que les rats s'auto administrant des injections rapides (5 s) ou plus lentes (90 s) consomment la même quantité de drogue lorsque les sessions d'auto administration sont limitées dans le temps.

Pourquoi est-ce que les rats s'auto administrant la cocaïne pendant une heure sous deux vitesses différentes montrent un patron de consommation similaire, où le niveau d'auto administration est peu élevé et stable? Chez les rats ayant un accès limité à la drogue, le patron de consommation reste stable, peu importe la vitesse d'injection. Dans ce cas-ci, le patron est caractérisé par la prise d'une injection à environ toutes les 4 minutes, laissant supposer qu'il n'y a pas eu de développement de tolérance ou de sensibilisation aux effets renforçateurs de la cocaïne. Cette absence de tolérance ou de sensibilisation aux effets renforçateurs de la drogue pourrait être due au fait que les animaux n'avaient pas été chroniquement exposés à la cocaïne une fois rendu à ce moment de notre étude. Cette hypothèse, par contre, semble peu probable pour deux raisons. Premièrement, des études chez les rats démontrent qu'une seule exposition à la cocaïne suffit pour provoquer la sensibilisation aux différents effets de la drogue. Par exemple, une seule exposition à la cocaïne permet d'engendrer une sensibilisation à la libération de dopamine découlant de la prise de cette drogue (mesurée par microdialyse *in vivo*) (Keller et al., 1992).

Deuxièmement, à une dose plus élevée (2.0 mg/kg/injection) une sensibilisation psychomotrice à la cocaïne, mesurée par l'augmentation de la locomotion, a été détectée chez les rats recevant une infusion i.v. de drogue rapidement (en 5 vs. 25 et 100 s) un jour seulement suivant leur première infusion (Samaha et al., 2004). Dans notre cas, ceci permet de supposer que les rats s'injectant des infusions de 5 s auraient pu devenir sensibilisés aux propriétés renforçatrices de la cocaïne et se seraient auto administré plus de drogue que ceux s'injectant la cocaïne en 90 s.

Une autre hypothèse pouvant expliquer pourquoi la vitesse d'injection de cocaïne n'influence pas la consommation de drogue lors d'un accès limité à celle-ci pourrait dépendre des mécanismes neuroadaptatifs provoqués lors des sessions d'auto administration limitées. De nombreuses modifications ont été identifiées dans le cerveau des rats ayant seulement eu un accès court (1 h) à la cocaïne et qui ont absents lors d'un accès plus long (6 h). Par exemple, l'auto administration de cocaïne chez des rats qui ont accès à la drogue pendant 1 h/session augmente les niveaux de transporteur de la dopamine DAT dans le cœur du noyau accumbens et dans le striatum dorsal (Ben-Shahar et al., 2006), diminue les niveaux de récepteurs dopaminergiques D2 dans la coquille du noyau accumbens 60 jours après la dernière session d'auto administration (Ben-Shahar et al., 2007) et augmente l'expression c-fos dans le cœur du noyau accumbens, le cortex préfrontal médial prélimbique et l'habénula latérale suite à une injection de cocaïne après 14 jours de sevrage (Ben-Shahar et al., 2004). Par contre, il se peut que ces modifications ne soient pas influencées par la vitesse de d'injection de la cocaïne. Si cela s'avère à être vrai, ceci pourrait expliquer pourquoi la consommation de cocaïne par les rats dans notre étude ne varie pas en fonction de la vitesse d'injection lorsque les animaux n'ont qu'une heure d'accès à la drogue. Des études subséquentes seront nécessaires pour examiner les différents effets provoqués par la vitesse d'injection de cocaïne en accès limité et ainsi déterminer les mécanismes de neuroadaptation impliqués.

Enfin, il faut mentionner qu'une consommation de cocaïne équivalente chez des rats ayant accès à une des vitesses d'injection différentes durant un temps limité porte un certain avantage. Dans notre cas, le fait que tous les animaux, peu importe la vitesse d'injection, s'auto administrent la même quantité de drogue indique que leur patron de consommation n'est pas affecté par le délai entre l'action de peser sur le levier et l'obtention de leur

injection de cocaïne. Ceci est important parce qu'il est bien connu qu'un comportement est mieux appris lorsqu'il est suivi immédiatement de sa récompense et donc l'infusion lente aurait peut-être pu affecter les propriétés renforçatrices de la drogue. Le fait que les rats des différents groupes s'auto administrent la même quantité de drogue écarte l'hypothèse où les animaux administrant des injections plus lentes seraient dès le début moins intéressés à appuyer sur le levier pour recevoir la drogue.

8. Évaluation de la consommation de cocaïne durant l'accès prolongé à la drogue

Lorsque la durée de la session a été augmentée à 6 heures, il y a eu une augmentation de la consommation chez tous ces animaux. Cependant, cette augmentation a été plus prononcée chez les animaux s'auto administrant de la cocaïne livrée en 5 s. Ces résultats sont aussi en accord avec des données précédentes (Wakabayashi et al., 2010).

Pourquoi est-ce que la vitesse de livraison influence la quantité de drogue consommée lorsque les rats sont exposés à des sessions plus longues (6 h/session)? Plusieurs études ont déjà rapporté l'apparition de symptômes de la toxicomanie lorsque l'accès à la cocaïne est prolongé. Pour n'en nommer que quelques-uns, citons l'augmentation de la consommation (Ahmed and Koob, 1998), de la motivation (Paterson and Markou, 2003) et du risque de rétablissement d'un comportement de recherche de drogue suite à une période de sevrage (Knackstedt and Kalivas, 2007). C'est pour cette raison que tester les rats pour 1 h/session n'est pas suffisant.

Lorsque les rats sont passés à des sessions de 6 h, tous les animaux ont augmenté leur nombre d'injections prises, tel que rapporté par Wakabayashi et al. (2010). Cependant, l'augmentation des injections auto administrées était supérieure chez les rats dont l'injection de drogue était plus rapide. Les animaux s'auto administrant la cocaïne livrée rapidement (en 5 s) ont consommé environ deux fois plus de cocaïne que ceux s'auto administrant des injections plus lentes (en 90 s). Cette différence pourrait avoir de nombreuses causes. Une hypothèse serait que l'injection rapide engendre des changements dans les régions du cerveau impliquées dans la récompense et la motivation, et ces changements seraient différents de ceux qui sont provoqués par l'administration plus lente (Samaha et al., 2004, Samaha and Robinson, 2005). Il est déjà connu que l'injection rapide de cocaïne au cerveau mène à une sensibilisation psychomotrice ainsi qu'à l'induction des IEG c-fos et arc dans les régions méso-corticolimbiques (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004). En effet, il est possible que les infusions rapides de cocaïne (en 5 s) aient causé des altérations, telles que démontrées par un phénomène de sensibilisation psychomotrice chez des rats, qui pourrait mener au développement d'une motivation incitative excessive pour la drogue. Cette hypothèse permettrait d'expliquer pourquoi les animaux s'injectant les infusions rapides aient appuyé plus de fois sur le levier et se sont auto administrés plus

de drogue que les rats recevant les injections plus lentes. Finalement, il se peut que l'auto administration répétée d'infusions rapides ait engendré le développement d'une tolérance aux effets renforçateurs de la cocaïne, ce qui aurait provoqué l'augmentation de la consommation de ces rats afin qu'ils puissent atteindre et maintenir un niveau d'intoxication et de plaisir élevé (Ahmed and Koob, 1998, Wee et al., 2007). Les mécanismes impliqués restent encore à déterminer.

9. La motivation et les mécanisme impliqués

9.1 Évaluation de la motivation à obtenir la drogue en fonction de la dose et de la vitesse d'infusion

Par la suite, nous désirions examiner les effets de la vitesse d'infusion sur la motivation à obtenir la drogue. Pour se faire, les rats ont eu accès à la cocaïne lors d'un programme de ratio progressif (PR). Avec le protocole de PR, le nombre d'appuis requis pour obtenir la prochaine infusion augmente exponentiellement avec chaque injection successive, jusqu'à ce que l'animal cesse d'appuyer. Le moment où l'animal abandonne consiste en son point de rupture et reflète la motivation de l'animal à obtenir la drogue. En premier lieu, leur volonté à travailler à obtenir la cocaïne a été déterminée en fonction de la dose. Les animaux qui s'auto administraient la cocaïne injectée plus rapidement étaient plus motivés à obtenir la drogue et donc étaient prêts à fournir beaucoup plus d'énergie pour l'avoir. De plus, le nombre d'infusions administrées était proportionnel à la dose chez ces rats. Cependant, les animaux recevant la drogue administrée plus lentement semblaient insensibles à la dose et s'auto administraient la même quantité de cocaïne peu importe la dose.

En deuxième lieu, nous souhaitions savoir si les animaux recevant la drogue injectée plus rapidement étaient plus motivés à obtenir la cocaïne soit parce qu'ils avaient préalablement été exposés à des injections rapides (durant les 12 sessions d'auto administration à 6 h/session) ou soit parce que la cocaïne leur était administrée rapidement (en 5 s) le jour du test. Pour répondre à cette question, nous avons maintenu les sessions de ratio progressif, mais nous avons inversé les vitesses d'injection de façon à ce que les rats qui s'auto administraient des injections rapides dans le passé recevaient maintenant des infusions lentes et vice versa. Les résultats de cette étude suggèrent que l'exposition chronique aux infusions rapides de cocaïne augmentent la motivation pour la drogue peu importe la vitesse d'injection au jour du test.

Pourquoi est-ce que les rats qui s'auto administrent la cocaïne injectée rapidement seraient-ils plus motivés à fournir de l'énergie pour obtenir la cocaïne? Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce phénomène. Premièrement, les rats s'injectant la cocaïne en 5 s auraient été exposés à plus de cocaïne durant les sessions en

accès prolongé que les rats se l'injectant en 90 s (environ le double) permettant ainsi une sensibilisation aux propriétés motivationnelles incitatives de la cocaïne. Ceci expliquerait pourquoi ces rats prennent plus de drogue que les rats qui la reçoivent plus lentement lors d'un programme à ratio progressif et ceci pourrait aussi expliquer pourquoi les rats s'injectant la cocaïne en 90 s semblent être insensibles aux effets de la dose. Deuxièmement, au contraire de la première hypothèse, il se peut que les rats s'auto administrant des infusions rapides de cocaïne aient développé de la tolérance envers les propriétés stimulatrices ou renforçatrices de la drogue pouvant ainsi expliquer pourquoi ils s'auto administrent plus de drogue et pourquoi ils travaillent plus fort pour l'obtenir, afin de ressentir le même effet qu'ils avaient auparavant. Troisièmement, l'usage répété de cocaïne injectée rapidement se caractérise par l'induction de certaines formes de plasticité qui sont associées à une consommation compulsive de drogue (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004). Quatrièmement, il se peut que les rats recevant la cocaïne injectée rapidement soient plus motivés parce qu'ils ont eu plus d'expérience à peser sur le levier (entraînement opérant) et cette action aurait devenu une habitude pour eux, contrairement aux animaux s'injectant la drogue en 90 s. Dans ce cas-ci, il faut prendre en considération que les animaux s'auto administrant la cocaïne injectée rapidement ont appuyé sur le levier plus de fois que les rats s'auto administrant la drogue injectée en 90 s durant les sessions en accès prolongé.

Ces mécanismes, seuls ou en conjonction, pourraient servir à expliquer l'augmentation de la motivation chez les animaux ayant un historique d'auto administration de drogue injectée rapidement.

9.2 Les mécanismes impliqués

9.2.1 Contribution de l'entraînement opérant

Les animaux s'auto administrant la cocaïne livrée rapidement ont fourni plus d'effort physique pour obtenir la cocaïne avec le protocole de ratio progressif. Une explication possible pourrait être le fait que ces animaux ont appuyé plus de fois sur le levier lors des 12 sessions d'accès prolongé à la drogue avec le protocole de ratio fixe 2 (FR 2). Ce fait suggère qu'ils ont reçu un entraînement opérant plus approfondi qui est observé par un plus grand nombre d'infusions auto administrées par les rats s'injectant des

infusions en 5 s lors de ces sessions. Lors du conditionnement opérant, l'acquisition et le maintien des actions requises pour l'obtention d'une récompense, dont l'action de peser sur un levier pour obtenir une infusion de drogue, peuvent impliquer deux processus différents (Dickinson, 1985, Balleine and Dickinson, 1998). Initialement, l'apprentissage du comportement d'appuyer sur le levier est principalement orientée vers un but («goal-directed») et contrôlée par la relation entre l'action et le résultat. Toutefois, suite à un entraînement plus exhaustif, il y a un changement dans le contrôle du maintien de l'action qui fait que la réponse devient fondée sur l'habitude («habit-based»), contrôlée par les indices environnementaux. Dans ce cas, la réponse est indépendante des résultats et de la valeur du but initial (Coutureau and Killcross, 2003, Dickinson, 1985). L'apprentissage instrumental implique des processus distincts. Les actions orientées vers un but se caractérisent par la formation d'associations entre l'action et les conséquences ou le résultat de cette action - et celles-ci mènent à des comportements qui sont flexibles et intentionnels. Au contraire, le développement d'une habitude implique l'intégration de représentations sensorimotrices et l'augmentation de la dominance des associations stimulus-réponse sur le comportement, ce qui produit un comportement qui est automatique et non flexible (Dickinson, 1985, Adams and Dickinson, 1981).

La transition entre une réponse orientée vers un but à une réponse qui est plutôt fondée sur l'habitude implique aussi un changement dans les circuits du cerveau qui sont impliqués dans la réponse opérante. L'acquisition du comportement d'appui sur le levier pour obtenir une récompense implique le cortex préfrontal prélimbique (Killcross and Coutureau, 2003) et le striatum dorsomédial (Yin et al., 2004, Yin et al., 2005). L'apprentissage d'habitudes implique des circuits différents. L'action d'appuyer sur un levier après un entraînement chronique nécessite l'activation du cortex préfrontal infralimbique (Coutureau and Killcross, 2003, Killcross and Coutureau, 2003) et du striatum dorsolatéral (Yin et al., 2004). De plus, l'activité dopaminergique, qui joue un rôle important dans les voies de la récompense et de la motivation, jouerait aussi un rôle important dans la transition entre un comportement orienté vers un but et un comportement qui devient habituel. Cette observation provient de l'étude de Faure et collègues (2005) qui ont démontré qu'une lésion au niveau du striatum mène à la déplétion de dopamine et prévient la transition vers un comportement habituel. L'implication de la dopamine dans cette transition se voit aussi par l'accélération du développement d'un comportement

habituel lorsque des rats sont sensibilisés aux effets psychomoteurs de l'amphétamine (Nelson and Killcross, 2006, Nordquist et al., 2007). Par ailleurs, l'exposition répétée à la méthamphétamine cause des neuroadaptations distinctes au niveau des neurones épineux moyens du striatum dorsolatéral versus le striatum dorsomédial. Ceci évoque que l'utilisation de psychostimulants pourrait engendrer le développement d'habitudes stimulus-réponse (Jedynak et al., 2007). Ces observations suggèrent qu'un débalancement dans les régions du striatum et du cortex préfrontal pourrait favoriser des comportements de consommation de drogue habituels, voire compulsifs.

Dans notre cas, les rats s'injectant la cocaïne plus rapidement (en 5 s) auraient été exposés à un conditionnement opérant plus approfondi que les animaux s'auto administrant la cocaïne plus lentement, car ces animaux auraient appuyé beaucoup plus sur le levier. Les animaux s'auto administrant la cocaïne en 5 s sont aussi plus motivés à obtenir la drogue même lorsqu'elle est livrée plus lentement (90 s). Le surentraînement aurait pu engendrer l'apparition de patrons de consommation automatiques par le développement de changements neuronaux. Ceux-ci pourraient expliquer l'augmentation de leur motivation à obtenir la drogue. Chez les singes rhésus s'auto administrant la cocaïne par exemple, il a été rapporté que l'exposition initiale (5 jours) à cette drogue mène à la diminution de l'expression de DAT, principalement au caudé dorso-latéral et au putamen central. Au contraire, l'auto administration de cocaïne pendant une période prolongée (3.3 – 22 mois) a augmenté le niveau de l'expression du transporteur dans le striatum ventral et a progressé vers les régions dorsales et caudales avec une exposition subséquente (Letchworth et al., 2001). Chez les primates, l'auto administration de cocaïne pendant une durée limitée (5 jours) a été associée à une diminution de l'activité fonctionnelle du cerveau, telle que mesurée par le métabolisme du glucose, au niveau du cortex préfrontal ventromédial et du striatum. Toutefois, lors d'une exposition chronique (100 sessions), la réduction de la réponse métabolique a progressé de manière à affecter le striatum dorsal aussi (Porrino et al., 2007). De nombreuses études ont aussi documenté des changements neuronaux dans le striatum dorsal suite à un entraînement extensif et répété sur le labyrinthe T (Barnes et al., 2005, Jog et al., 1999). Dans ce cas, il est possible que l'exposition à des injections rapides de cocaïne ait favorisé la plasticité et ait facilité l'apparition de comportements de recherche de drogue fondés sur l'habitude. Ceci pourrait se traduire par une volonté de

consacrer plus d'efforts pour obtenir la drogue, telle que mesurée expérimentalement avec un protocole à ratio progressif.

Dans de futures études, il faudra examiner plus directement le rôle du surentrainement opérant dans l'augmentation de la motivation à se procurer la cocaïne chez les rats s'auto administrant des injections de cocaïne rapides (en 5 s). Similairement à l'étude d'Ahmed et collègues (2003), on pourrait refaire l'expérience en divisant les animaux en deux groupes : les animaux du premier groupe pourraient s'auto administrer la cocaïne pendant les 6 heures de la période d'accès prolongé, tandis que les rats du deuxième groupe auraient accès à la drogue seulement pendant la première heure et ensuite le levier serait rétracté pour le reste de la session (Ahmed et al., 2003). Dans notre cas, les animaux seraient divisés en deux groupes: 1) vitesse d'injection rapide (5 s) et 2) vitesse d'injection lente (90 s). Ensuite, ces animaux seraient sous-divisés en deux groupes soit: 1) des animaux ayant accès à la drogue pendant 6 heures et 2) des animaux ayant accès à la drogue seulement pendant la première heure. Durant les 5 heures restantes, les animaux ayant accès à la drogue seulement durant la première heure seraient jumelés («yoked») à un rat capable de s'auto administrer la drogue pendant 6 heures. De cette façon, le rat dit «yoked» recevra une infusion non contingente chaque fois que le rat ayant accès à la cocaïne pendant toute la session s'auto-administrera. Suite à plusieurs sessions de test, il serait possible de vérifier les effets de deux historiques d'entraînement différents sur la consommation dans la première heure de la session, afin de déterminer si des différences au niveau de la vitesse d'injection de cocaïne auraient un effet sur leur motivation à prendre la drogue.

9.2.2 Contribution de la quantité de cocaïne consommée

Les animaux s'injectant des infusions en 5 s ont consommé une plus grande quantité de cocaïne durant leurs 12 sessions en accès prolongé que les animaux s'auto administrant des infusions plus lentes (90 s). Une explication à cette observation serait que l'exposition à une plus grande quantité de cocaïne engendrerait des changements neuronaux plus importants ou différents dans les circuits de la récompense et de la motivation, et que ceci mènerait à une plus grande motivation pour la drogue.

L'accès prolongé à la drogue est associé à l'augmentation de la consommation (Ahmed and Koob, 1998). De plus, chez des rats s'auto administrant la cocaïne, il a été

rapporté que l'augmentation de leur motivation à fournir plus d'effort pour obtenir la drogue observé lorsqu'ils sont testés avec un programme de renforcement à ratio progressif (Paterson and Markou, 2003, Liu et al., 2005b) ou dans un appareil de piste opérant («operant runway apparatus») (Ben-Shahar et al., 2008) provient de l'accroissement de leur prise de cocaïne au fil des sessions en accès prolongé.

Dans notre cas, les animaux exposés chroniquement à la cocaïne livrée rapidement (en 5 s) se sont auto-administrés plus de cocaïne que ceux qui la recevaient plus lentement (90 s). L'usage répété de la cocaïne induit différents changements neuronaux. Au niveau neurochimique et neurobiologique, les animaux ayant été exposés à la cocaïne chroniquement pour des périodes prolongées et ayant augmenté leur consommation durant ce temps se distinguent de ceux ayant consommée moins de drogue (e.g. les animaux ayant un accès limité à la drogue (1 h)). Par exemple, chez des rats ayant un accès prolongé à la cocaïne, il y a eu une augmentation de l'expression de la protéine Homer1b/c et des sous-unités NR2b et NR2a du récepteur NMDA dans le cortex préfrontal médial (Ben-Shahar et al., 2009). L'expression des récepteurs dopaminergiques D2 dans le cortex préfrontal médial et orbital a été réduite chez des rats s'auto administrant la cocaïne pendant des sessions prolongées (6 vs. 1 h) (Briand et al., 2008). Au niveau morphologique, les rats s'auto administrant la cocaïne pendant des sessions d'accès prolongé sont caractérisés par l'augmentation de la densité des épines dendritiques sur les neurones du cœur du noyau accumbens (Ferrario et al., 2005). Au niveau comportemental, les rats qui reçoivent un accès prolongé à la cocaïne, et non ceux qui ont un accès limité, ont été sensibilisés aux effets psychomoteurs de la drogue et montrent une activité locomotrice supérieure suite à trois injections aiguës consécutives de drogue administrées suivant 1 mois de sevrage (Ferrario et al., 2005). De plus, lors de cette même étude, un sous-groupe d'animaux a été replacé dans les mêmes cages d'auto administration mais sous des conditions d'extinction où la cocaïne n'était plus infusée. Les rats ayant eu un accès prolongé à la drogue ont entré leur museau dans le trou précédemment associé avec l'infusion de drogue un plus grand nombre de fois que les rats en accès limité, ce qui suggère le développement d'un comportement de recherche de drogue plus compulsif lors de l'exposition aux sessions d'accès prolongé à la drogue (Ferrario et al., 2005). L'augmentation de la consommation expose les animaux à de plus grandes quantités de drogue, et ceci pourrait favoriser certains

changements neuronaux dans les régions de la récompense et de la motivation. Se faisant, ces changements rendraient les sujets plus motivés à se droguer.

9.2.3 Contribution d'une exposition chronique à des injections rapides de cocaïne

Il est aussi possible que, indépendamment de l'étendue de l'entraînement opérant ou de la quantité de drogue consommée, les rats s'auto-administrant des injections en 5 s seraient plus motivés à obtenir la cocaïne parce qu'ils auraient été exposés chroniquement (durant les 12 sessions en accès prolongé (6 h)) à des injections rapides de cocaïne. Ici, le fait d'être exposé à de la cocaïne livrée en 5 vs. 90 s induirait des changements neuroadaptatifs qui favoriseraient une plus grande motivation pour la drogue. Des données récentes viennent appuyer cette hypothèse. En effet, Wakabayashi et collègues (2010) ont démontré que les rats chroniquement exposés à des injections rapides de cocaïne (5 vs 45 s) - même s'ils s'étaient administrés la même quantité de drogue auparavant - sont plus vulnérables à la rechute suite à une longue période d'abstinence. Quels pourraient être les changements neuroplastiques favorisés par des injections rapides de drogue?

L'infusion rapide de cocaïne favorise le développement de la sensibilisation psychomotrice (Samaha et al., 2002, Samaha et al., 2004), l'induction des IEG c-fos (Samaha et al., 2004, Ferrario et al., 2008) et arc (Samaha et al., 2004) et augmente l'habileté de la cocaïne à bloquer la recapture de la cocaïne (Samaha et al., 2004). Des résultats similaires ont aussi été rapportés pour la nicotine (Samaha et al., 2005). De plus, l'infusion rapide de cocaïne causerait des modifications métaboliques dans le cerveau, telles que suggéré par l'augmentation de la température du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale (Brown and Kiyatkin, 2005). Ainsi, nous pouvons supposer que chez nos rats s'injectant des infusions en 5 s, certaines des modifications mentionnées ci-haut auraient pu mener à une plus grande volonté de travailler pour obtenir la drogue.

9.2.4. Contribution de la tolérance

L'usage chronique de drogues d'abus mène souvent au développement de la tolérance, qui consiste en une réponse réduite à la drogue suite à une exposition répétée (Meyer and Quenzer, 2005). Souvent le développement de la tolérance envers les différents effets d'une drogue peut aussi causer la tolérance croisée envers les effets d'une autre drogue, ce qui implique une diminution de la réponse à cette dernière (Meyer and Quenzer, 2005). Par exemple, la tolérance aux propriétés stimulatrices de la cocaïne peut engendrer

une tolérance croisée à ces effets dans d'autres substances (e.g. méthylphénidate) (Wood and Emmett-Oglesby, 1988, Wood et al., 1984, Woolverton et al., 1978). La tolérance est réversible et dépend principalement de la dose, de la durée et de la fréquence de l'administration (Meyer and Quenzer, 2005, Hammer et al., 1997).

Un organisme essaye toujours de maintenir l'homéostasie, l'équilibre de fonctionnement de tous ses systèmes, incluant le système de récompense. Lorsque des facteurs environnementaux viennent débalancer cet équilibre, l'organisme va essayer de les combattre, afin de maintenir l'homéostasie (Koob and Le Moal, 1997). Chez le cocaïnoman, le corps doit donc s'adapter à l'utilisation chronique et de plus en plus éffrénée qui accompagne la toxicomanie à la cocaïne. Cette réponse peut se faire grâce à l'allostasie hédonique, où l'établissement d'un nouveau seuil hédonique («hedonic set point») permettrait à l'individu de ressentir les effets qui accompagnaient initialement l'utilisation de la drogue. Pour atteindre ce nouveau point hédonique, l'utilisateur doit augmenter la quantité de cocaïne qui est consommée (Koob and Le Moal, 1997). L'augmentation de la consommation d'une drogue peut être associée avec le développement de la tolérance. Ici, plus la drogue est consommée, plus l'utilisateur développe la tolérance envers ces propriétés renforçatrices, et plus le point de consigne hédonique doit être élevé en retour. Ce nouveau seuil de récompense nécessite plus de drogue pour maintenir le même niveau des effets hédoniques et donc le consommateur va augmenter sa consommation (Hammer et al., 1997, Ahmed et al., 2002). Alors, lorsque un nouveau point hédonique ne peut plus être atteint, le système de récompense est incapable de retourner à un état normal produisant ainsi un état motivationnel négatif qui mène à la perte de contrôle de la consommation et aboutit à la toxicomanie (Koob and Le Moal, 1997, Ahmed, 2005, Ahmed et al., 2002). Ce phénomène est souvent associé avec la rechute à la cocaïne suite à une période de sevrage, parce que le point de consigne hédonique reste élevé assez longtemps après l'arrêt de la consommation (Ahmed et al., 2002, Ahmed and Koob, 1998).

Dans notre cas, les animaux recevant la drogue infusée plus rapidement (en 5 s), suivant le fait qu'ils auraient consommé plus de drogue, pourraient être devenus plus tolérants aux effets renforçateurs de la cocaïne et seraient donc plus motivés à travailler pour obtenir de la drogue lorsqu'ils sont soumis au programme de ratio progressif. Par

contre, ce mécanisme semble peu probable pour expliquer l'augmentation dans leur motivation. En effet, le développement de la tolérance chez les rats lors de l'administration chronique de cocaïne avec un protocole de ratio-progressif est associé à un déplacement vers le bas de la courbe dose-réponse (Li et al., 1994). Dans notre cas, la courbe dose-réponse des animaux s'étant auto administrés la cocaïne injectée en 5 s s'était déplacée vers le haut lorsqu'elle a été comparée avec celle des animaux s'injectant la cocaïne plus lentement. Ceci indique qu'il n'y a pas de tolérance qui s'est produite dans ces animaux.

Un des mécanismes neurobiologiques affectés par la dérégulation homéostatique hédonique est le système dopaminergique méso-corticolimbique. S'il y a présence de tolérance dans les animaux s'injectant la drogue plus rapidement, il devrait avoir des différences dans les concentrations dopaminergiques extracellulaires. Des études récentes suggèrent que ceci ne serait pas vrai dans notre cas pour deux raisons. D'un côté, à des doses entre 0.125-1 mg de cocaïne par infusion, les niveaux de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens augmentent de la même façon chez les animaux ayant un accès limité ou prolongé à la drogue (Ahmed et al., 2003). Par ailleurs, chez des animaux recevant une injection aiguë de cocaïne, la vitesse d'injection (5 ou 100 s) n'a aucun effet sur la quantité de dopamine détectée (Ferrario et al., 2008). Ensemble, ces deux observations suggèrent que les vitesses d'injection de 5 versus 90 s mènent à des augmentations de cocaïne dans le cerveau qui sont similaires et laissent supposer que les animaux s'auto-administrant la drogue plus rapidement ne seraient pas plus susceptibles que les animaux s'injectant la cocaïne plus lentement à développer la tolérance aux effets renforçateurs de cette drogue.

9.2.5 Sensibilisation aux propriétés incitatives de motivation

L'exposition répétée aux substances d'abus rend les circuits neuronaux impliqués dans l'attribution de pouvoir d'attraction hypersensibles aux drogues et aux stimuli associés aux drogues rendant ces circuits plus récompensants (Lett, 1989). Ceci suggère une autre explication à la plus grande prise de cocaïne. À savoir, les animaux exposés chroniquement à des infusions intraveineuses de cocaïne rapides auraient développé une plus grande sensibilisation au pouvoir d'attraction (ou propriétés motivationnelles) de la cocaïne, ainsi augmentant leur motivation à travailler pour obtenir la drogue.

Plusieurs études ont déjà démontré que les animaux pré-exposés aux drogues d'abus sont prêts à fournir plus d'effort pour obtenir la drogue lorsque comparés aux animaux naïfs (Mendrek et al., 1998, Lorrain et al., 2000, Vezina et al., 2002). Le fait que les animaux recevant la cocaïne injectée en 5 s avaient été exposés à beaucoup plus de drogue que ceux la recevant plus lentement aurait pu les sensibiliser aux propriétés motivationnelles de la cocaïne. Ceci concorde avec d'autres résultats publiés, démontrant que les animaux avec un historique d'auto administration de cocaïne infusée rapidement (5 s) atteignent un point de rupture plus élevé que les animaux s'auto administrant des injections plus lentes (25 et 50 s), et ceci peu importe la vitesse d'injection au jour du test (Liu et al., 2005a). Donc, il est possible que l'injection rapide de drogue chez nos rats s'auto administrant des injections en 5 s ait causé des changements dans les régions du cerveau régulant le pouvoir d'attraction des drogues, rendant le fait de résister à la cocaïne plus difficile.

9.2.6 Augmentation dans l'attribution de valeur motivationnelle aux stimuli associés avec la drogue

Les propriétés renforçatrices de la cocaïne ne proviennent pas seulement des effets pharmacologiques de cette drogue, mais dépendent aussi des stimuli conditionnés qui prédisent l'arrivée de la récompense (Wise and Kiyatkin, 2011). Chez les usagers de cocaïne expérimentés, les stimuli associés avec la drogue (personnes, environnements, biens paraphernaux, argent...) sont capables d'augmenter l'envie pour cette drogue, d'influencer la motivation à rechercher la drogue de façon compulsive et d'induire la rechute (Childress et al., 1993, Wallace, 1989, Ehrman et al., 1992, O'Brien et al., 1992).

Dans notre étude, l'appuie sur le levier actif était non seulement associé avec l'injection de cocaïne, mais aussi avec l'illumination d'une lumière située juste au-dessus du levier et qui restait allumée pendant 90 s, soit l'infusion de drogue en 5 s et le temps mort de 85 s pour les rats 5-s, soit durant toute la durée de l'infusion pour les rats 90-s. De plus, l'injection de cocaïne était accompagnée d'un son provenant de l'activation du pousse-seringue. Alors, il est possible que les rats s'auto administrant la cocaïne infusée en 5 s auraient travaillé plus lors du programme de renforcement à ratio progressif pour obtenir la cocaïne parce qu'ils auraient attribué non seulement plus de valeur motivationnelle à la cocaïne, mais aussi à la lumière ainsi qu'aux autres stimuli associés. Cette lumière, comme stimulus associé à la prise de cocaïne, aurait pu acquérir elle aussi

une valeur motivationnelle importante. Il est à mentionner que plus l'intervalle de temps entre l'apparition du stimulus et la récompense est court, plus l'association entre le stimulus et cette récompense est forte (Dickinson and Mackintosh, 1978). Il est raisonnable de supposer que le stimulus lumière aurait acquis des propriétés motivationnelles conditionnées supérieures chez les rats s'auto administrant des injections en 5 s que chez ceux qui l'auto administrent en 90 s menant les animaux à travailler plus fort pour obtenir des présentations de ce stimulus conditionné. Cependant, cette explication est peu probable. En effet, nous avons récemment démontré que la vitesse d'infusion de la cocaïne n'influçait pas les effets conditionnés renforçateurs des stimuli associés à la cocaïne. Ceci suggère que d'autres mécanismes seraient impliqués dans la capacité d'injections rapides de cocaïne d'augmenter la consommation de la drogue (Samaha et al., 2011).

10. Implications pour la toxicomanie chez l'humain

Peu importe le mécanisme en cause, nos résultats indiquent que l'infusion rapide de cocaïne mène à une augmentation de la consommation et de la motivation à obtenir la drogue. Ces résultats montrant des changements dans le comportement et le patron de consommation pourraient nous aider à mieux identifier, par la suite, les modifications qui prennent lieu dans le cerveau des individus qui consomment la drogue en la fumant ou en se l'injectant par la voie intraveineuse, plutôt qu'en la prenant par la voie intranasale (Hatsukami and Fischman, 1996, Jones, 1990). L'identification de régions ou de molécules cibles pourrait servir ensuite à la thérapie contre la toxicomanie. Plusieurs mécanismes de neuroadaptation sont favorisés lors de l'arrivée rapide de la cocaïne à ses sites d'action dans le cerveau, tels que le développement de sensibilisation psychomotrice (Samaha et al., 2002), les changements dans l'induction des gènes précoces *c-fos* et *arc* (Samaha et al., 2004), des modifications dans les systèmes de récompense et de motivation qui contrôlent le développement de la sensibilisation aux propriétés motivationnelles incitatives de la cocaïne (Robinson and Berridge, 1993, Robinson and Berridge, 2001) et la tolérance (Ahmed et al., 2002, Ahmed and Koob, 1998). L'étude de ces mécanismes de neuroadaptation est importante pour plusieurs raisons. Par exemple, il est primordial de mieux comprendre ce qui se produit dans le cerveau d'un toxicomane. Il faudra déterminer les raisons qui pourraient expliquer la transition vers des voies d'administrations plus rapides et pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres.

De plus, les études sur l'implication de la vitesse d'administration dans le développement de la toxicomanie sont importantes. En effet, que ce soit en termes de la drogue elle-même, son conditionnement ou sa voie d'administration, ces points sont pris en considération dans le développement de thérapies médicamenteuses pour le traitement de la toxicomanie et de nombreux traitements déjà disponibles prennent en compte les effets de la vitesse d'injection d'une substance au cerveau. Par exemple, la voie d'administration joue un rôle important dans la cessation de fumer les cigarettes. Le timbre transdermique de nicotine permet l'infusion de nicotine au cerveau beaucoup plus lentement que lorsqu'elle est fumée et produit des niveaux inférieurs, mais soutenus de nicotine dans le sang, permettant ainsi de diminuer le nombre de cigarettes fumées tout en soulageant les symptômes de sevrage (Fiore et al., 1994). La vitesse à laquelle la drogue arrive au cerveau

est aussi prise en compte dans le développement de traitements pour les héroïnomanes. Des pharmacothérapies de substitution telles que la méthadone ou le LAAM (l-alpha-acétyl-méthadol), deux substances qui agissent sur les mêmes récepteurs cibles que l'héroïne mais possèdent une vitesse d'action plus lente, permettent le traitement de la toxicomanie en maintenant un potentiel d'abus faible (Ling et al., 1994). Chez les cocaïnomanes, le développement d'un traitement bénéfique est toujours sous étude. Il est nécessaire d'identifier et de développer des médicaments dont la vitesse à laquelle la substance arrive au cerveau sera plus lente et ainsi produira des effets subjectifs et physiologiques moins importants. En ce moment, modafinil (Provigil®), un stimulant du système nerveux central qui bloque les transporteurs de la dopamine (Volkow et al., 2009), semble prometteur pour le traitement de la toxicomanie à la cocaïne chez l'humain (Anderson et al., 2009). Cette molécule est administrée oralement, donc elle arrive à ses sites d'actions dans le cerveau plus lentement. De plus, l'apparition de ses effets se fait plus lentement que la cocaïne, lui conférant un potentiel d'abus moindre (Newman et al., 2010). Des recherches plus approfondies seront nécessaires afin de mieux comprendre les effets de la vitesse d'administration de la cocaïne dans le cerveau et leur implication dans le développement de la toxicomanie.

11. Avantages et limites de l'étude

Notre étude nous a permis non seulement de reproduire les résultats de Wakabayashi (2010) où la vitesse d'injection rapide de cocaïne augmente la consommation de drogue, mais aussi d'ajouter à ces travaux l'observation que la vitesse d'injection joue aussi un rôle dans la motivation à obtenir la drogue. Chez l'humain, ces observations sont manifestées par deux comportements: 1) la substance est prise en quantités supérieures à celles normalement prévues et 2) beaucoup de temps et d'énergie sont investis dans les activités nécessaires à obtenir la drogue (APA, 1994). Nos résultats sont importants parce qu'ils permettent de mieux comprendre l'implication de la vitesse d'injection dans le développement de la toxicomanie. De plus, ils pourraient aider à identifier les changements neuronaux provoqués par les drogues, les conditionnements et les voies d'administrations qui mènent la drogue rapidement au cerveau, afin d'expliquer la transition entre un usage récréatif à la toxicomanie. Ceci pourrait aussi aider à mieux comprendre pourquoi la transition se fait entre les voies plus lentes (voie intranasale) aux voies plus rapides (voie intraveineuse et inhalation) qui sont associées avec des problèmes plus sévères. Finalement, une meilleure compréhension des effets de la vitesse d'injection pourrait aussi avoir un potentiel important dans le traitement de la toxicomanie.

Au niveau technique, le paradigme d'auto administration de drogue est très important dans l'étude du potentiel d'abus d'une substance parce qu'il possède une bonne validité d'apparence et permet aux expérimentateurs de facilement manipuler les variables pharmacologiques et environnementales afin de modéliser les différents aspects de la toxicomanie (Panlilio and Goldberg, 2007). De plus, l'utilisation de différents programmes de renforcement (ratio fixe ou ratio progressif) permet de mieux mimer le fait que, dans le milieu réel, la drogue n'est pas toujours disponible et son obtention nécessite l'investissement de temps et d'effort (Panlilio and Goldberg, 2007). Par contre, ce paradigme est limité par le fait qu'il est coûteux en termes de temps et de ressources. En effet, le taux d'attrition est élevé dans les études d'administration, principalement dû à des défaillances et à la durée de vie relativement courte des cathéters intraveineux chez le rat.

Dans le cadre de l'étude présentée, nous avons étudié les effets de la vitesse d'injection de la cocaïne auto administrée par voie intraveineuse sur la consommation et la motivation au niveau comportemental. En revanche, nous n'avons pas directement étudié

les mécanismes de neuroadaptation induits dans le cerveau par l'auto administration de cocaïne livrée en 5 vs. 90 s. Une prochaine étape serait d'examiner les molécules, récepteurs, transporteurs et gènes impliqués dans les modifications amenés par la vitesse d'injection sur le comportement de consommation de la cocaïne. Par exemple, Wakabayashi et collègues (2010) ont identifié une modification persistante chez les rats recevant une injection de cocaïne après 45 jours de sevrage dans leur étude sur le rétablissement de la recherche et la prise de drogue. Ils ont observé que l'induction de Fos était supprimée dans le noyau accumbens des animaux s'étant auto administrés la cocaïne livrée par des injections rapides (5 s), contrairement à ceux qui les ont obtenues plus lentement (45 et 90 s) (Wakabayashi et al., 2010). De plus, de nombreux changements ont été détectés lors du passage d'un accès limité à la cocaïne à une période plus prolongée. En effet, parmi ces changements citons une diminution de l'expression d'ARNm du récepteur dopaminergique D2 dans le cortex préfrontal médial et orbital, une diminution de l'expression de la protéine du récepteur D2 dans le cortex préfrontal médial, ainsi que l'augmentation de l'expression de la protéine Homer 1b/c et des sous-unités du récepteur NMDA (NR2a et NR2b) dans le cortex préfrontal médial (Briand et al., 2008, Ben-Shahar et al., 2009). Il serait donc intéressant d'examiner les effets de la vitesse d'administration de la cocaïne sur ces cibles dans les régions impliquées dans la récompense, telles que le noyau accumbens et le caudé-putamen. De plus, ces études nécessitent d'être plus approfondies pour permettre de déterminer si l'étendue du comportement opérant, la quantité de drogue consommée ou uniquement la vitesse à laquelle la cocaïne est livrée pourraient expliquer les effets que nous observons.

Enfin, comme tout modèle, le modèle de rat dans l'étude de la toxicomanie n'est pas parfait, car il ne permet pas d'observer tous les symptômes qui définissent la toxicomanie. De plus, il est difficile de mesurer chez le rat certains effets subjectifs aigus et chroniques de la cocaïne, comme l'euphorie, la stimulation de l'humeur et la psychose paranoïde. Finalement, il faut prendre en considération que le système nerveux central de l'humain n'est pas identique à celui du rat, donc il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats, spécialement lorsqu'ils sont appliqués aux phénomènes rencontrés chez l'humain.

12. Conclusions

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la transition de l'usage occasionnel à la toxicomanie. Un de ces facteurs est la vitesse à laquelle une drogue arrive à ses cibles dans le cerveau. Nos résultats suggèrent que la vitesse d'injection rapide de la cocaïne par voie intraveineuse aurait un potentiel d'abus plus important que l'injection plus lente lorsque celle-ci est disponible plus longtemps. La vitesse d'injection rapide engendre une consommation accrue de la cocaïne et motive à travailler plus fort pour obtenir cette drogue, deux symptômes indiquant la présence d'une consommation de drogue compulsive caractéristique à la toxicomanie. Ce modèle est pertinent dans l'étude des patrons de consommation associés avec la toxicomanie, car ils ressemblent à ceux observés chez les toxicomanes utilisant différentes voies d'administration de la cocaïne (Gossop et al., 1994, Gossop et al., 1992, Hatsukami and Fischman, 1996, Jones, 1990). L'accès prolongé à la drogue (6 heures) permet de mieux étudier le patron de consommation que l'accès limité (1 heure), car ce protocole permet de mieux observer la situation chez les toxicomanes. En effet, le protocole permet de voir l'escalade de consommation qui est observé dans le développement de la toxicomanie (Ahmed and Koob, 1998). De plus, les vitesses d'injection utilisées permettent de répliquer les vitesses d'injection de cocaïne chez l'humain (5 s) (Zernig et al., 2003) et de percevoir les effets physiologiques et subjectifs de la cocaïne (Abreu et al., 2001, Brown and Kiyatkin, 2005, Nelson et al., 2006).

En conclusion, mes résultats ajoutent à la littérature en démontrant que l'injection rapide de cocaïne mène à des changements dans le patron de consommation des animaux qui s'auto administrent la drogue. L'apparition de modifications dans le comportement suggère la présence de changements dans les régions du cerveau qui contrôlent ces réponses. Ces résultats suggèrent que la vitesse d'infusion rapide pourrait causer des changements dans le cerveau qui augmentent la motivation à acquérir la drogue et inspirent de nouvelles recherches pour l'identification d'altérations dans les régions du système de la récompense et de la motivation.

Bibliographie

- ABREU, M. E., BIGELOW, G. E., FLEISHER, L. & WALSH, S. L. 2001. Effect of intravenous injection speed on responses to cocaine and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 154, 76-84.
- ADAMS, C. D. & DICKINSON, A. 1981. Actions and habits: variations in associative representations during instrumental learning. . *Information processing in animals, memory mechanisms*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers.
- AHMED, S. H. 2005. Imbalance between drug and non-drug reward availability: a major risk factor for addiction. *Eur J Pharmacol*, 526, 9-20.
- AHMED, S. H. 2012. The science of making drug-addicted animals. *Neuroscience*, 211, 107-125.
- AHMED, S. H., KENNY, P. J., KOOB, G. F. & MARKOU, A. 2002. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci*, 5, 625-6.
- AHMED, S. H. & KOOB, G. F. 1998. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*, 282, 298-300.
- AHMED, S. H., LIN, D., KOOB, G. F. & PARSONS, L. H. 2003. Escalation of cocaine self-administration does not depend on altered cocaine-induced nucleus accumbens dopamine levels. *J Neurochem*, 86, 102-13.
- ALTMAN, J., EVERITT, B., ROBBINS, T., GLAUTIER, S., MARKOU, A., NUTT, D., ORETTI, R. & PHILLIPS, G. 1996. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology*, 125, 285-345.
- AMBRE, J. 1985. The Urinary Excretion of Cocaine and Metabolites in Humans: A Kinetic Analysis of Published Data. *Journal of Analytical Toxicology*, 9, 241-245.

- AMBRE, J., RUO, T. I., NELSON, J. & BELKNAP, S. 1988. Urinary Excretion of Cocaine, Benzoylcegonine, and Ecgonine Methyl Ester in Humans. *Journal of Analytical Toxicology*, 12, 301-306.
- ANAGNOSTARAS, S. G. & ROBINSON, T. E. 1996. Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci*, 110, 1397-414.
- ANDEN, N. E., CARLSSON, A., DAHLSTROEM, A., FUXE, K., HILLARP, N. A. & LARSSON, K. 1964. Demonstration and Mapping out of Nigro-Neostriatal Dopamine Neurons. *Life Sci*, 3, 523-30.
- ANDERSON, A. L., REID, M. S., LI, S. H., HOLMES, T., SHEMANSKI, L., SLEE, A., SMITH, E. V., KAHN, R., CHIANG, N., VOCCI, F., CIRAULO, D., DACKIS, C., ROACHE, J. D., SALLOUM, I. M., SOMOZA, E., URSCHER, H. C., 3RD & ELKASHEF, A. M. 2009. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 104, 133-9.
- ANTHONY, J. C. 2002. Epidemiology of drug dependence. *In*: DAVIS, K. L., CHARNEY, D., COYLE, J. T. & NEMEROFF, C. (eds.) *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- ANTHONY, J. C. & HELZER, J. E. 2003. Epidemiology of Drug Dependence. *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. John Wiley & Sons, Inc.
- ANTHONY, J. C., WARNER, L. A. & KESSLER, R. C. 1994. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 244-68.

- APA 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*, Washington, DC, American Psychiatric Association.
- ARNOLD, J. M. & ROBERTS, D. C. 1997. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*, 57, 441-7.
- BALL, S. A., CARROLL, K. M. & ROUNSAVILLE, B. J. 1994. Sensation seeking, substance abuse, and psychopathology in treatment-seeking and community cocaine abusers. *J Consult Clin Psychol*, 62, 1053-7.
- BALL, S. A., TENNEN, H. & KRANZLER, H. R. 1999. Factor replicability and validity of the Temperament and Character Inventory in substance-dependent patients. *Psychological Assessment; Psychological Assessment*, 11, 514-524.
- BALLEINE, B. W. & DICKINSON, A. 1998. Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37, 407-419.
- BALSTER, R. L. 1991. Drug abuse potential evaluation in animals. *British Journal of Addiction*, 86, 1549-1558.
- BALSTER, R. L. & SCHUSTER, C. R. 1973. Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav*, 20, 119-29.
- BANSAL, S. & MORGAN, J. P. 2009. Vascular Toxicity of Cocaine. *Vascular Disease Prevention*, 6, 30-35.
- BARBEAU, A. 1974. Drugs affecting movement disorders. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 14, 91-113.

- BARNES, T. D., KUBOTA, Y., HU, D., JIN, D. Z. & GRAYBIEL, A. M. 2005. Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, 437, 1158-1161.
- BAUMANN, M. H., GENDRON, T. M., BECKETTS, K. M., HENNINGFIELD, J. E., GORELICK, D. A. & ROTHMAN, R. B. 1995. Effects of intravenous cocaine on plasma cortisol and prolactin in human cocaine abusers. *Biol Psychiatry*, 38, 751-755.
- BEN-SHAHAR, O., AHMED, S. H., KOOB, G. F. & ETTEMBERG, A. 2004. The transition from controlled to compulsive drug use is associated with a loss of sensitization. *Brain Res*, 995, 46-54.
- BEN-SHAHAR, O., KEELEY, P., COOK, M., BRAKE, W., JOYCE, M., NYFFELER, M., HESTON, R. & ETTEMBERG, A. 2007. Changes in levels of D1, D2, or NMDA receptors during withdrawal from brief or extended daily access to IV cocaine. *Brain Res*, 1131, 220-8.
- BEN-SHAHAR, O., MOSCARELLO, J. M. & ETTEMBERG, A. 2006. One hour, but not six hours, of daily access to self-administered cocaine results in elevated levels of the dopamine transporter. *Brain Res*, 1095, 148-153.
- BEN-SHAHAR, O., OBARA, I., ARY, A. W., MA, N., MANGIARDI, M. A., MEDINA, R. L. & SZUMLINSKI, K. K. 2009. Extended daily access to cocaine results in distinct alterations in Homer 1b/c and NMDA receptor subunit expression within the medial prefrontal cortex. *Synapse*, 63, 598-609.
- BEN-SHAHAR, O., POSTHUMUS, E. J., WALDROUP, S. A. & ETTEMBERG, A. 2008. Heightened drug-seeking motivation following extended daily access to self-administered cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 863-9.

- BENOWITZ, N. L. 1996. Pharmacology of Nicotine: Addiction and Therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 36, 597-613.
- BERGMAN, J., MADRAS, B. K., JOHNSON, S. E. & SPEALMAN, R. D. 1989. Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. III. Self-administration by squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 251, 150-5.
- BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O., JELLINGER, K. & SEITELBERGER, F. 1973. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 20, 415-455.
- BOILEAU, I., DAGHER, A., LEYTON, M., GUNN, R. N., BAKER, G. B., DIKSIC, M. & BENKELFAT, C. 2006. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1386-95.
- BOND, C., LAFORGE, K. S., TIAN, M., MELIA, D., ZHANG, S., BORG, L., GONG, J., SCHLUGER, J., STRONG, J. A., LEAL, S. M., TISCHFIELD, J. A., KREEK, M. J. & YU, L. 1998. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 9608-9613.
- BOZARTH, M. A. 1990. Drug addiction as a psychobiological process. In: WARBURTON, D. M. (ed.) *Addiction controversies* London: Harwood Academic Publishers.
- BRIAND, L. A., FLAGEL, S. B., GARCIA-FUSTER, M. J., WATSON, S. J., AKIL, H., SARTER, M. & ROBINSON, T. E. 2008. Persistent Alterations in Cognitive Function and Prefrontal Dopamine D2 Receptors Following Extended, but Not Limited, Access to Self-Administered Cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2969-2980.

- BROWN, J. H. & MAKMAN, M. H. 1972. Stimulation by dopamine of adenylate cyclase in retinal homogenates and of adenosine-3':5'-cyclic monophosphate formation in intact retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 69, 539-43.
- BROWN, P. L. & KIYATKIN, E. A. 2005. Brain temperature change and movement activation induced by intravenous cocaine delivered at various injection speeds in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 181, 299-308.
- BROZOSKI, T. J., BROWN, R. M., ROSVOLD, H. E. & GOLDMAN, P. S. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205, 929-32.
- CACCIA, S. & GARATTINI, S. 1990. Formation of active metabolites of psychotropic drugs. An updated review of their significance. *Clinical pharmacokinetics*, 18, 434-459.
- CAMÍ, J. & FARRÉ, M. 2003. Drug addiction. *N Engl J Med*, 349, 975-86.
- CARBONI, E. & VACCA, C. 2003. Conditioned Place Preference Drugs of Abuse. *In*: WANG, J. Q. (ed.). Humana Press.
- CARLSSON, A. 1959. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*, 11, 490-3.
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M. & MAGNUSSON, T. 1957. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180, 1200.

- CHEN, A. C. H., LAFORGE, K. S., HO, A., MCHUGH, P. F., KELLOGG, S., BELL, K., SCHLUGER, R. P., LEAL, S. M. & KREEK, M. J. 2002. Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *Am J Med Genet*, 114, 429-435.
- CHEN, C. Y. & ANTHONY, J. C. 2004. Epidemiological estimates of risk in the process of becoming dependent upon cocaine: cocaine hydrochloride powder versus crack cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 172, 78-86.
- CHEN, N. & REITH, M. E. 2000. Structure and function of the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol*, 405, 329-39.
- CHILDRESS, A. R., HOLE, A. V., EHRLMAN, R. N., ROBBINS, S. J., MCLELLAN, A. T. & O'BRIEN, C. P. 1993. Cue reactivity and cue reactivity interventions in drug dependence. *NIDA Res Monogr*, 137, 73-95.
- CHILDRESS, A. R., MCLELLAN, A. T., EHRLMAN, R. & O'BRIEN, C. P. 1988. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse? *NIDA Res Monogr*, 84, 25-43.
- CHOW, H. S., CHEN, Z. & MATSUURA, G. T. 1999. Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats. *J Pharm Sci*, 88, 754-8.
- CORRIGALL, W., FRANKLIN, K., COEN, K. & CLARKE, P. 1992. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, 107, 285-289.
- CORRIGALL, W. A. & COEN, K. M. 1991. Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 104, 171-6.

- COUTUREAU, E. & KILLCROSS, S. 2003. Inactivation of the infralimbic prefrontal cortex reinstates goal-directed responding in overtrained rats. *Behav Brain Res*, 146, 167-174.
- CROMBAG, H. S., FERRARIO, C. R. & ROBINSON, T. E. 2008. The rate of intravenous cocaine or amphetamine delivery does not influence drug-taking and drug-seeking behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 90, 797-804.
- CROMBAG, H. S. & SHAHAM, Y. 2002. Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behav Neurosci*, 116, 169-73.
- DE WIT, H., BODKER, B. & AMBRE, J. 1992. Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 352-8.
- DEGENHARDT, L., BOHNERT, K. M. & ANTHONY, J. C. 2008. Assessment of cocaine and other drug dependence in the general population: "gated" versus "ungated" approaches. *Drug Alcohol Depend*, 93, 227-32.
- DEUTCH, A. Y. & CAMERON, D. S. 1992. Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*, 46, 49-56.
- DI CHIARA, G. & IMPERATO, A. 1988. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85, 5274-8.
- DICKINSON, A. 1985. Actions and Habits - the Development of Behavioral Autonomy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 308, 67-78.
- DICKINSON, A. & MACKINTOSH, N. J. 1978. Classical conditioning in animals. *Annu Rev Psychol*, 29, 587-612.

- DUNN, J. & LARANJEIRA, R. R. 1999. Transitions in the route of cocaine administration--characteristics, direction and associated variables. *Addiction*, 94, 813-24.
- EHRMAN, R., ROBBINS, S., CHILDRESS, A. & O'BRIEN, C. 1992. Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology*, 107, 523-529.
- EISENHOFER, G., KOPIN, I. J. & GOLDSTEIN, D. S. 2004. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev*, 56, 331-349.
- ERB, S., SHAHAM, Y. & STEWART, J. 1996. Stress reinstates cocaine-seeking behavior after prolonged extinction and a drug-free period. *Psychopharmacology*, 128, 408-412.
- EVERITT, B. J. & ROBBINS, T. W. 2005. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8, 1481-9.
- FALK, J. L., SCHUSTER, C. R., BIGELOW, G. E. & WOODS, J. H. 1982. Progress and needs in the experimental analysis of drug and alcohol dependence. *Am Psychol*, 37, 1124-7.
- FARRÉ, M. & CAMÍ, J. 1991. Pharmacokinetic considerations in abuse liability evaluation. *Br J Addict*, 86, 1601-6.
- FAURE, A., HABERLAND, U., CONDE, F. & EL MASSIOUI, N. 2005. Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci*, 25, 2771-80.

- FERRARIO, C. R., GORNY, G., CROMBAG, H. S., LI, Y., KOLB, B. & ROBINSON, T. E. 2005. Neural and behavioral plasticity associated with the transition from controlled to escalated cocaine use. *Biol Psychiatry*, 58, 751-9.
- FERRARIO, C. R., SHOU, M., SAMAHA, A. N., WATSON, C. J., KENNEDY, R. T. & ROBINSON, T. E. 2008. The rate of intravenous cocaine administration alters c-fos mRNA expression and the temporal dynamics of dopamine, but not glutamate, overflow in the striatum. *Brain Res*, 1209, 151-6.
- FIGLIORE, M. C., SMITH, S. S., JORENBY, D. E. & BAKER, T. B. 1994. The Effectiveness of the Nicotine Patch for Smoking Cessation. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 271, 1940-1947.
- FISCHMAN, M. W. 1984. The behavioral pharmacology of cocaine in humans. *NIDA Res Monogr*, 50, 72-91.
- FISCHMAN, M. W. 1989. Relationship Between Self-Reported Drug Effects and Their Reinforcing Effects: Studies with Stimulant Drugs. *NIDA Research Monograph*, 92, 416.
- FISCHMAN, M. W. & FOLTIN, R. W. 1991. Utility of subjective-effects measurements in assessing abuse liability of drugs in humans. *British Journal of Addiction*, 86, 1563-1570.
- FOLTIN, R. W. & FISCHMAN, M. W. 1992. Self-administration of cocaine by humans: choice between smoked and intravenous cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 261, 841-9.
- GARAU, L., GOVONI, S., STEFANINI, E., TRABUCCHI, M. & SPANO, P. F. 1978. Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. *Life Sci*, 23, 1745-50.

- GAWIN, F. H. & ELLINWOOD, E. H., JR. 1988. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med*, 318, 1173-82.
- GERFEN, C. R. 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci*, 15, 285-320.
- GERFEN, C. R. 2000. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci*, 23, S64-70.
- GERFEN, C. R., ENGBER, T. M., MAHAN, L. C., SUSEL, Z., CHASE, T. N., MONSMA, F. J., JR. & SIBLEY, D. R. 1990. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250, 1429-32.
- GOEDERS, N. E. 2002. Stress and Cocaine Addiction. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301, 785-789.
- GOLDSTEIN, R. Z. & VOLKOW, N. D. 2002. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642-52.
- GORELICK, D. A. 1992. Progression of dependence in male cocaine addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 18, 13-9.
- GOSSOP, M., GRIFFITHS, P., POWIS, B. & STRANG, J. 1992. Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *British Journal of Addiction*, 87, 1527-1536.
- GOSSOP, M., GRIFFITHS, P., POWIS, B. & STRANG, J. 1994. Cocaine: patterns of use, route of administration, and severity of dependence. *Br J Psychiatry*, 164, 660-4.

- GRANT, B. F. & HARFORD, T. C. 1995. Comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and major depression: results of a national survey. *Drug Alcohol Depend*, 39, 197-206.
- GRIFFITHS, R. R., BRADY, J. V. & BRADFORD, L. D. 1979. Predicting the abuse liability of drugs with animal drug self-administration procedures: psychomotor stimulants and hallucinogens. In: DEWS, T. T. P. B. (ed.) *Advances in Behavioral Pharmacology*. New York: Academic Press.
- GUINDALINI, C., VALLADA, H., BREEN, G. & LARANJEIRA, R. 2006. Concurrent crack and powder cocaine users from Sao Paulo: do they represent a different group? *BMC Public Health*, 6, 10.
- GUMUCIO, J. H. 1995. Cocaine Chlorhydrate: Scientific aspects. *Cocaine the Legend About Coca Leaves and Cocaine*.
- HAMMER, R. P., JR., EGILMEZ, Y. & EMMETT-OGLESBY, M. W. 1997. Neural mechanisms of tolerance to the effects of cocaine. *Behav Brain Res*, 84, 225-39.
- HATSUKAMI, D. K. & FISCHMAN, M. W. 1996. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *JAMA*, 276, 1580-8.
- HEESCH, C. M., NEGUS, B. H., KEFFER, J. H., SNYDER, R. W. I., RISSER, R. C. & EICHHORN, E. J. 1995. Effects of Cocaine on Cortisol Secretion in Humans. *The American Journal of the Medical Sciences*, 310, 61-64.
- HEIKKILA, R. E., ORLANSKY, H. & COHEN, G. 1975. Studies on the distinction between uptake inhibition and release of (3H)dopamine in rat brain tissue slices. *Biochem Pharmacol*, 24, 847-52.

- HEKIMIAN, L. J. & GERSHON, S. 1968. Characteristics of Drug Abusers Admitted to a Psychiatric Hospital. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 205, 125-130.
- HENNINGFIELD, J. E. & KEENAN, R. M. 1993. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*, 61, 743-50.
- HOLMSTEDT, B., LINDGREN, J.-E., RIVIER, L. & PLOWMAN, T. 1979. Cocaine in blood of coca chewers. *Journal of Ethnopharmacology*, 1, 69-78.
- HORGER, B. A., GILES, M. K. & SCHENK, S. 1992. Preexposure to amphetamine and nicotine predisposes rats to self-administer a low dose of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*, 107, 271-6.
- HORGER, B. A., SHELTON, K. & SCHENK, S. 1990. Preexposure Sensitizes Rats to the Rewarding Effects of Cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37, 707-711.
- JABER, M., ROBINSON, S. W., MISSALE, C. & CARON, M. G. 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35, 1503-19.
- JAFFE, J. H., CASCELLA, N. G., KUMOR, K. M. & SHERER, M. A. 1989. Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)*, 97, 59-64.
- JATLOW, P. 1988. Cocaine: analysis, pharmacokinetics, and metabolic disposition. *Yale J Biol Med*, 61, 105-13.
- JAVAID, J., FISCHMAN, M., SCHUSTER, C., DEKIRMENJIAN, H. & DAVIS, J. 1978. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science*, 202, 227-228.

- JEDYNAK, J. P., USLANER, J. M., ESTEBAN, J. A. & ROBINSON, T. E. 2007. Methamphetamine-induced structural plasticity in the dorsal striatum. *European Journal of Neuroscience*, 25, 847-853.
- JOG, M. S., KUBOTA, Y., CONNOLLY, C. I., HILLEGART, V. & GRAYBIEL, A. M. 1999. Building Neural Representations of Habits. *Science*, 286, 1745-1749.
- JONES, R. T. 1984. The pharmacology of cocaine. *NIDA Res Monogr*, 50, 34-53.
- JONES, R. T. 1990. The pharmacology of cocaine smoking in humans. *NIDA Res Monogr*, 99, 30-41.
- KALIVAS, P. W. & VOLKOW, N. D. 2005. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162, 1403-13.
- KATO, S., WAKASA, Y. & YANAGITA, T. 1987. Relationship between minimum reinforcing doses and injection speed in cocaine and pentobarbital self-administration in crab-eating monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 28, 407-10.
- KEBABIAN, J. W. & CALNE, D. B. 1979. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-6.
- KEBABIAN, J. W., PETZOLD, G. L. & GREENGARD, P. 1972. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 69, 2145-9.
- KEIFLIN, R., VOUELLAC, C. & CADOR, M. 2008. Level of operant training rather than cocaine intake predicts level of reinstatement. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 247-61.

- KELLER, R. W., JR., MAISONNEUVE, I. M., CARLSON, J. N. & GLICK, S. D. 1992. Within-subject sensitization of striatal dopamine release after a single injection of cocaine: an in vivo microdialysis study. *Synapse*, 11, 28-34.
- KELLEY, A. E. & BERRIDGE, K. C. 2002. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci*, 22, 3306-11.
- KELLY, P. H., SEVIOUR, P. W. & IVERSEN, S. D. 1975. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res*, 94, 507-522.
- KHANTZIAN, E. J. 1985. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142, 1259-64.
- KHANTZIAN, E. J. 1997. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4, 231-44.
- KILLCROSS, S. & COUTUREAU, E. 2003. Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex*, 13, 400-408.
- KISH, S. J., SHANNAK, K. & HORNYKIEWICZ, O. 1988. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, 318, 876-80.
- KNACKSTEDT, L. A. & KALIVAS, P. W. 2007. Extended access to cocaine self-administration enhances drug-primed reinstatement but not behavioral sensitization. *J Pharmacol Exp Ther*, 322, 1103-9.
- KOKKINIDIS, L. & ZACHARKO, R. M. 1980. Response sensitization and depression following long-term amphetamine treatment in a self-stimulation paradigm. *Psychopharmacology*, 68, 73-76.

- KOOB, G. F. 1992. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci*, 654, 171-91.
- KOOB, G. F. & LE MOAL, M. 1997. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-8.
- KOPIN, I. J. 1985. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev*, 37, 333-364.
- KORNETSKY, C., ESPOSITO, R. U., MCLEAN, S. & JACOBSON, J. O. 1979. Intracranial Self-stimulation Thresholds: A Model for the Hedonic Effects of Drugs of Abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 36, 289-292.
- KRAMER, J. C., KLEIN, D. F. & FINK, M. 1961. Withdrawal symptoms following discontinuation of imipramine therapy. *Am J Psychiatry*, 118, 549-50.
- KUHAR, M. J., RITZ, M. C. & BOJA, J. W. 1991. The dopamine hypothesis of the reinforcing properties of cocaine. *Trends Neurosci*, 14, 299-302.
- LAMB, R. J., PRESTON, K. L., SCHINDLER, C. W., MEISCH, R. A., DAVIS, F., KATZ, J. L., HENNINGFIELD, J. E. & GOLDBERG, S. R. 1991. The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259, 1165-1173.
- LAPPALAINEN, J., KRANZLER, H. R., MALISON, R., PRICE, L. H., VAN DYCK, C., ROSENHECK, R. A., CRAMER, J., SOUTHWICK, S., CHARNEY, D., KRYSTAL, J. & GELERNTER, J. 2002. A functional neuropeptide Y Leu7Pro polymorphism associated with alcohol dependence in a large population sample from the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 825-31.

- LARSON, E. B., GRAHAM, D. L., ARZAGA, R. R., BUZIN, N., WEBB, J., GREEN, T. A., BASS, C. E., NEVE, R. L., TERWILLIGER, E. F., NESTLER, E. J. & SELF, D. W. 2011. Overexpression of CREB in the nucleus accumbens shell increases cocaine reinforcement in self-administering rats. *J Neurosci*, 31, 16447-57.
- LÊ, A. D., QUAN, B., JUZYTCH, W., FLETCHER, P. J., JOHARCHI, N. & SHAHAM, Y. 1998. Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology*, 135, 169-174.
- LESHNER, A. I. 2001. Addiction Is a Brain Disease. *Issues in Science and Technology*, 17, 75.
- LETCHWORTH, S. R., NADER, M. A., SMITH, H. R., FRIEDMAN, D. P. & PORRINO, L. J. 2001. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci*, 21, 2799-807.
- LETT, B. T. 1989. Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology*, 98, 357-362.
- LI, D., DEPOORTERE, R. & EMMETT-OGLESBY, M. 1994. Tolerance to the reinforcing effects of cocaine in a progressive ratio paradigm. *Psychopharmacology*, 116, 326-332.
- LILJEQUIST, S., BERGGREN, U. & ENGEL, J. 1981. The effect of catecholamine receptor antagonists on ethanol-induced locomotor stimulation. *Journal of Neural Transmission*, 50, 57-67.
- LING, W., RAWSON, R. A. & COMPTON, M. A. 1994. Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and buprenorphine. *J Psychoactive Drugs*, 26, 119-28.

- LIU, Y., ROBERTS, D. C. & MORGAN, D. 2005a. Sensitization of the reinforcing effects of self-administered cocaine in rats: effects of dose and intravenous injection speed. *Eur J Neurosci*, 22, 195-200.
- LIU, Y., ROBERTS, D. C. S. & MORGAN, D. 2005b. Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology*, 179, 644-651.
- LORRAIN, D. S., ARNOLD, G. M. & VEZINA, P. 2000. Previous exposure to amphetamine increases incentive to obtain the drug: long-lasting effects revealed by the progressive ratio schedule. *Behav Brain Res*, 107, 9-19.
- LYNESS, W. H., FRIEDLE, N. M. & MOORE, K. E. 1979. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: Effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 11, 553-556.
- MADDUX, J. F. & DESMOND, D. P. 2000. Addiction or dependence? *Addiction*, 95, 661-5.
- MANTSCH, J. R., YUFEROV, V., MATHIEU-KIA, A. M., HO, A. & KREEK, M. J. 2004. Effects of extended access to high versus low cocaine doses on self-administration, cocaine-induced reinstatement and brain mRNA levels in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 175, 26-36.
- MARIEB, E. N. 2005. *Anatomie et physiologie humaines* Saint-Laurent, Éditions du Renouveau Pédagogique Inc.
- MARKOU, A. & KOOB, G. F. 1991. Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 4, 17-26.

- MARTRES, M. P., COSTENTIN, J., BAUDRY, M., MARCAIS, H., PROTAIS, P. & SCHWARTZ, J. C. 1977. Long-term changes in the sensitivity of pre- and postsynaptic dopamine receptors in mouse striatum evidenced by behavioural and biochemical studies. *Brain Res*, 136, 319-337.
- MCCLUNG, C. A., ULERY, P. G., PERROTTI, L. I., ZACHARIOU, V., BERTON, O. & NESTLER, E. J. 2004. Δ FosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. *Molecular Brain Research*, 132, 146-154.
- MEADOR-WOODRUFF, J. H., MANSOUR, A., GRANDY, D. K., DAMASK, S. P., CIVELLI, O. & WATSON, S. J., JR. 1992. Distribution of D5 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett*, 145, 209-12.
- MEIL, W. M. & SEE, R. E. 1996. Conditioned cued recovery of responding following prolonged withdrawal from self-administered cocaine in rats: an animal model of relapse. *Behav Pharmacol*, 7, 754-763.
- MENDREK, A., BLAHA, C. D. & PHILLIPS, A. G. 1998. Pre-exposure of rats to amphetamine sensitizes self-administration of this drug under a progressive ratio schedule. *Psychopharmacology*, 135, 416-422.
- MERIKANGAS, K. R., MEHTA, R. L., MOLNAR, B. E., WALTERS, E. E., SWENDSEN, J. D., AGUILAR-GAZIOLA, S., BIJL, R., BORGES, G., CARAVEO-ANDUAGA, J. J., DEWIT, D. J., KOLODY, B., VEGA, W. A., WITTCHEN, H.-U. & KESSLER, R. C. 1998. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: Results of the international consortium in psychiatric epidemiology. *Addict Behav*, 23, 893-907.
- MEYER, J. S. & QUENZER, L. F. 2005. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior*, Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates.

- MICZEK, K. A., MUTSCHLER, N. H. & MIZCEK, K. A. 1996. Activational effects of social stress on IV cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 128, 256-264.
- NELSON, A. & KILLCROSS, S. 2006. Amphetamine exposure enhances habit formation. *J Neurosci*, 26, 3805-12.
- NELSON, R. A., BOYD, S. J., ZIEGELSTEIN, R. C., HERNING, R., CADET, J. L., HENNINGFIELD, J. E., SCHUSTER, C. R., CONTOREGGI, C. & GORELICK, D. A. 2006. Effect of rate of administration on subjective and physiological effects of intravenous cocaine in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 82, 19-24.
- NESTLER, E. J. 2001. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict*, 10, 201-17.
- NESTLER, E. J. 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 8, 1445-1449.
- NESTLER, E. J., BARROT, M. & SELF, D. W. 2001. DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 11042-6.
- NEWMAN, J. L., NEGUS, S. S., LOZAMA, A., PRISINZANO, T. E. & MELLO, N. K. 2010. Behavioral evaluation of modafinil and the abuse-related effects of cocaine in rhesus monkeys. *Exp Clin Psychopharmacol*, 18, 395-408.
- NICOLAYSEN, L. C., PAN, H.-T. & JUSTICE JR, J. B. 1988. Extracellular cocaine and dopamine concentrations are linearly related in rat striatum. *Brain Res*, 456, 317-323.
- NIDA 1999. Cocaine: Abuse and Addiction. In: ABUSE, N. I. O. D. (ed.) *NIDA Research Report Series*.

- NORDQUIST, R. E., VOORN, P., DE MOOIJ-VAN MALSEN, J. G., JOOSTEN, R. N., PENNARTZ, C. M. & VANDERSCHUREN, L. J. 2007. Augmented reinforcer value and accelerated habit formation after repeated amphetamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17, 532-40.
- O'BRIEN, C. P. 2008. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 3277-86.
- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., EHRMAN, R. & ROBBINS, S. J. 1998. Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *Journal of Psychopharmacology*, 12, 15-22.
- O'BRIEN, C. P., CHILDRESS, A. R., MCLELLAN, A. T. & EHRMAN, R. 1992. Classical Conditioning in Drug-Dependent Humans. *Ann N Y Acad Sci*, 654, 400-415.
- O'BRIEN, M. S. & ANTHONY, J. C. 2005. Risk of becoming cocaine dependent: epidemiological estimates for the United States, 2000-2001. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1006-18.
- OLDENDORF, W. H., HYMAN, S., BRAUN, L. & OLDENDORF, S. Z. 1972. Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. *Science*, 178, 984-6.
- OLDS, J. & MILNER, P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47, 419-27.
- OLMSTEAD, M. C. 2011. *Animal models of drug addiction*. New York: Humana Press.
- PALY, D., VANDYKE, C., JATLOW, P., CABIESES, F. & BYCK, R. 1979. Cocaine Plasma Concentrations in Coca Chewers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 25, 240-240.

- PANLILIO, L., SCHINDLER, C. & WEISS, S. 1996. Cocaine self-administration increased by compounding discriminative stimuli. *Psychopharmacology*, 125, 202-208.
- PANLILIO, L. V. & GOLDBERG, S. R. 2007. Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction*, 102, 1863-70.
- PANLILIO, L. V., GOLDBERG, S. R., GILMAN, J. P., JUFER, R., CONE, E. J. & SCHINDLER, C. W. 1998. Effects of delivery rate and non-contingent infusion of cocaine on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 137, 253-8.
- PARDRIDGE, W. M. & CONNOR, J. D. 1973. Saturable transport of amphetamine across the blood-brain barrier. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 29, 302-304.
- PATERSON, N. E. & MARKOU, A. 2003. Increased motivation for self-administered cocaine after escalated cocaine intake. *Neuroreport*, 14, 2229-32.
- PIAZZA, P. V., DEMINIÈRE, J. M., LE MOAL, M. & SIMON, H. 1990. Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Res*, 514, 22-26.
- PIAZZA, P. V., DEROUCHE, V., ROUGÉ-PONT, F. & LE MOAL, M. 1998. Behavioral and biological factors associated with individual vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Res Monogr*, 169, 105-133.
- PIAZZA, P. V. & LE MOAL, M. 1998. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci*, 19, 67-74.

- PICKENS, R., DOUGHERTY, J. & THOMPSON, T. 1969. Effects of volume and duration of infusion on cocaine reinforcement with concurrent activity recording. *In: NAS-NRC (ed.) Minutes of the Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*. Washington, D.C.
- PICKENS, R. & HARRIS, W. C. 1968. Self-administration of d-amphetamine by rats. *Psychopharmacologia*, 12, 158-63.
- PONTIERI, F. E., TANDA, G. & DI CHIARA, G. 1995. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 12304-8.
- PONTIERI, F. E., TANDA, G., ORZI, F. & DI CHIARA, G. 1996. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382, 255-7.
- PORRINO, L. 1993. Functional consequences of acute cocaine treatment depend on route of administration. *Psychopharmacology*, 112, 343-351.
- PORRINO, L. J., SMITH, H. R., NADER, M. A. & BEVERIDGE, T. J. 2007. The effects of cocaine: a shifting target over the course of addiction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1593-600.
- PRADHAN, S. N. & BOWLING, C. 1971. Effects of nicotine on self-stimulation in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 176, 229-243.
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M. & MOORE, P. K. 2003. *Pharmacology*, London, Churchill Livingstone.

- RAO, Y., HOFFMANN, E., ZIA, M., BODIN, L., ZEMAN, M., SELLERS, E. M. & TYNDALE, R. F. 2000. Duplications and Defects in the CYP2A6 Gene: Identification, Genotyping, and In Vivo Effects on Smoking. *Mol Pharmacol*, 58, 747-755.
- RASSNICK, S., PULVIRENTI, L. & KOOB, G. F. 1992. Oral ethanol self-administration in rats is reduced by the administration of dopamine and glutamate receptor antagonists into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*, 109, 92-8.
- REGIER, D. A., FARMER, M. E., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., KEITH, S. J., JUDD, L. L. & GOODWIN, F. K. 1990. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264, 2511-2518.
- RESNICK, R., KESTENBAUM, R. & SCHWARTZ, L. 1977. Acute systemic effects of cocaine in man: a controlled study by intranasal and intravenous routes. *Science*, 195, 696-698.
- RICHARDSON, N. R. & ROBERTS, D. C. S. 1996. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66, 1-11.
- RITZ, M. C., LAMB, R. J., GOLDBERG, S. R. & KUCHAR, M. J. 1987. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, 237, 1219-23.
- ROBERTS, D. C., BREBNER, K., VINCLER, M. & LYNCH, W. J. 2002. Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug Alcohol Depend*, 67, 291-9.
- ROBERTS, D. C., MORGAN, D. & LIU, Y. 2007. How to make a rat addicted to cocaine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1614-24.

- ROBERTS, D. C. S. & KOOB, G. F. 1982. Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17, 901-904.
- ROBERTS, D. C. S., KOOB, G. F., KLONOFF, P. & FIBIGER, H. C. 1980. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 12, 781-787.
- ROBERTS, W. H. 1930. The effect of delayed feeding on white rats in a problem cage. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology*, 37, 35-58.
- ROBINSON, T. E. 1984. Behavioral sensitization: Characterization of enduring changes in rotational behavior produced by intermittent injections of amphetamine in male and female rats. *Psychopharmacology*, 84, 466-475.
- ROBINSON, T. E. & BECKER, J. B. 1986. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res*, 396, 157-98.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18, 247-91.
- ROBINSON, T. E. & BERRIDGE, K. C. 2001. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103-14.
- ROBINSON, T. E., GORNY, G., MITTON, E. & KOLB, B. 2001. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse*, 39, 257-66.
- ROBINSON, T. E. & KOLB, B. 1997. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci*, 17, 8491-7.

- ROBINSON, T. E. & KOLB, B. 1999a. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci*, 11, 1598-604.
- ROBINSON, T. E. & KOLB, B. 1999b. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse*, 33, 160-2.
- ROCHA, B. A. 2003. Stimulant and reinforcing effects of cocaine in monoamine transporter knockout mice. *European Journal of Pharmacology*, 479, 107-115.
- ROCHA, B. A., FUMAGALLI, F., GAINETDINOV, R. R., JONES, S. R., ATOR, R., GIROS, B., MILLER, G. W. & CARON, M. G. 1998. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nature Neuroscience*, 1, 132-137.
- ROLINSKI, Z. & SCHEEL-KRÜGER, J. 1973. The Effect of Dopamine and Noradrenaline Antagonists on Amphetamine Induced Locomotor Activity in Mice and Rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 33, 385-399.
- SALAMONE, J. D., CORREA, M., MINGOTE, S. M. & WEBER, S. M. 2005. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr Opin Pharmacol*, 5, 34-41.
- SALAMONE, J. D., COUSINS, M. S. & SNYDER, B. J. 1997. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 21, 341-59.
- SAMAHA, A. N., LI, Y. & ROBINSON, T. E. 2002. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci*, 22, 3244-50.
- SAMAHA, A. N., MALLET, N., FERGUSON, S. M., GONON, F. & ROBINSON, T. E. 2004. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci*, 24, 6362-70.

- SAMAHA, A. N., MINOGIANIS, E. A. & NACHAR, W. 2011. Cues Paired with either Rapid or Slower Self-Administered Cocaine Injections Acquire Similar Conditioned Rewarding Properties. *Plos One*, 6.
- SAMAHA, A. N. & ROBINSON, T. E. 2005. Why does the rapid delivery of drugs to the brain promote addiction? *Trends Pharmacol Sci*, 26, 82-7.
- SAMAHA, A. N., YAU, W. Y., YANG, P. & ROBINSON, T. E. 2005. Rapid delivery of nicotine promotes behavioral sensitization and alters its neurobiological impact. *Biol Psychiatry*, 57, 351-60.
- SAMHSA 2011. Drug Abuse Warning Network, 2009: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SARNYAI, Z., SHAHAM, Y. & HEINRICHS, S. C. 2001. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev*, 53, 209-43.
- SATEL, S. L., SOUTHWICK, S. M. & GAWIN, F. H. 1991. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry*, 148, 495-8.
- SATO, M., CHEN, C. C., AKIYAMA, K. & OTSUKI, S. 1983. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry*, 18, 429-40.
- SCHINDLER, C. W., PANLILIO, L. V. & THORNDIKE, E. B. 2009. Effect of rate of delivery of intravenous cocaine on self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 93, 375-81.
- SCHIØRRING, E. 1971. Amphetamine Induced Selective Stimulation of Certain Behaviour Items with Concurrent Inhibition of Others in an Open-Field Test with Rats. *Behaviour*, 39, 1-17.

- SCHULTZ, W. 2007. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30, 259-88.
- SCHUSTER, C. R. & THOMPSON, T. 1969. Self administration of and behavioral dependence on drugs. *Annu Rev Pharmacol*, 9, 483-502.
- SEGAL, D. S. & MANDELL, A. J. 1974. Long-term administration of d-amphetamine: Progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2, 249-255.
- SHAHAM, Y. & STEWART, J. 1994. Exposure to mild stress enhances the reinforcing efficacy of intravenous heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 114, 523-527.
- SHAHAM, Y. & STEWART, J. 1995. Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: An effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology*, 119, 334-341.
- SHALEV, U., HIGHFIELD, D., YAP, J. & SHAHAM, Y. 2000. Stress and relapse to drug seeking in rats: studies on the generality of the effect. *Psychopharmacology (Berl)*, 150, 337-46.
- SHATAN, C. 1966. Withdrawal symptoms after abrupt termination of imipramine. *Can Psychiatr Assoc J*, 11 Suppl, Suppl:150-8.
- SHEPHERD, G. M. 1996. The dendritic spine: a multifunctional integrative unit. *Journal of Neurophysiology*, 75, 2197-2210.
- SHIPPENBERG, T. S. & HEIDBREDER, C. 1995. Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273, 808-815.

- SHIPPENBERG, T. S., HEIDBREDER, C. & LEFEVOUR, A. 1996. Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *Eur J Pharmacol*, 299, 33-9.
- SIEGEL, R. K. 1977. Cocaine: recreational use and intoxication. *NIDA Res Monogr*, 13, 119-133.
- SIEGEL, S. 2005. Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 296-300.
- SIMON, H., TAGHZOUTI, K. & LE MOAL, M. 1986. Deficits in spatial-memory tasks following lesions of septal dopaminergic terminals in the rat. *Behav Brain Res*, 19, 7-16.
- SINHA, R. 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 1141, 105-130.
- SKLAIR-TAVRON, L., SHI, W. X., LANE, S. B., HARRIS, H. W., BUNNEY, B. S. & NESTLER, E. J. 1996. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 11202-7.
- SORGE, R. E. & CLARKE, P. B. 2009. Rats self-administer intravenous nicotine delivered in a novel smoking-relevant procedure: effects of dopamine antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 330, 633-40.
- STEWART, J. & BADIANI, A. 1993. Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behav Pharmacol*, 4, 289-312.
- STEWART, J., DEWIT, H. & EIKELBOOM, R. 1984. Role of Unconditioned and Conditioned Drug Effects in the Self-Administration of Opiates and Stimulants. *Psychol Rev*, 91, 251-268.

- STOLBERG, V. B. 2011. The Use of Coca: Prehistory, History, and Ethnography. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 10, 126-146.
- STRAKOWSKI, S. M. & SAX, K. W. 1998. Progressive behavioral response to repeated d-amphetamine challenge: further evidence for sensitization in humans. *Biol Psychiatry*, 44, 1171-7.
- STRAKOWSKI, S. M., SAX, K. W., SETTERS, M. J. & KECK, P. E. 1996. Enhanced response to repeated d-amphetamine challenge: Evidence for behavioral sensitization in humans. *Biol Psychiatry*, 40, 872-880.
- SUNAHARA, R. K., GUAN, H. C., O'DOWD, B. F., SEEMAN, P., LAURIER, L. G., NG, G., GEORGE, S. R., TORCHIA, J., VAN TOL, H. H. & NIZNIK, H. B. 1991. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature*, 350, 614-9.
- TANK, A. W., WEINER, H. & THURMAN, J. A. 1981. Enzymology and subcellular localization of aldehyde oxidation in rat liver: Oxidation of 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde derived from dopamine to 3,4-dihydroxyphenylacetic acid. *Biochem Pharmacol*, 30, 3265-3275.
- THOMASSON, H., CRABB, D., EDENBERG, H. & LI, T.-K. 1993. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and alcoholism. *Behavior Genetics*, 23, 131-136.
- THOMSEN, M., HALL, F. S., UHL, G. R. & CAINE, S. B. 2009a. Dramatically decreased cocaine self-administration in dopamine but not serotonin transporter knock-out mice. *J Neurosci*, 29, 1087-92.
- THOMSEN, M., HAN, D. D., GU, H. H. & CAINE, S. B. 2009b. Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther*, 331, 204-11.

- TIBERI, M., JARVIE, K. R., SILVIA, C., FALARDEAU, P., GINGRICH, J. A., GODINOT, N., BERTRAND, L., YANG-FENG, T. L., FREMEAU, R. T., JR. & CARON, M. G. 1991. Cloning, molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D1 dopamine receptor subtype: differential expression pattern in rat brain compared with the D1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 7491-5.
- UHL, G. R. 1999. Molecular genetics of substance abuse vulnerability: A current approach. *Neuropsychopharmacology*, 20, 3-9.
- UHL, G. R., HALL, F. S. & SORA, I. 2002. Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Molecular Psychiatry*, 7, 21-26.
- UNGERSTEDT, U. 1968. 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *European Journal of Pharmacology*, 5, 107-110.
- UNODC 2010. World Drug Report 2010. In: CRIME, U. N. O. O. D. A. (ed.). New York: United Nations Publication.
- USLANER, J. M., ACERBO, M. J., JONES, S. A. & ROBINSON, T. E. 2006. The attribution of incentive salience to a stimulus that signals an intravenous injection of cocaine. *Behav Brain Res*, 169, 320-324.
- VALADEZ, A. & SCHENK, S. 1994. Persistence of the ability of amphetamine preexposure to facilitate acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 47, 203-5.
- VAN DYKE, C., BARASH, P. G., JATLOW, P. & BYCK, R. 1976. Cocaine: plasma concentrations after intranasal application in man. *Science*, 191, 859-61.
- VANDERSCHUREN, L. J. & EVERITT, B. J. 2004. Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 305, 1017-9.

- VEREBEY, K. & GOLD, M. S. 1988. From Coca Leaves to Crack - the Effects of Dose and Routes of Administration in Abuse Liability. *Psychiatric Annals*, 18, 513-520.
- VEZINA, P., LORRAIN, D. S., ARNOLD, G. M., AUSTIN, J. D. & SUTO, N. 2002. Sensitization of Midbrain Dopamine Neuron Reactivity Promotes the Pursuit of Amphetamine. *The Journal of Neuroscience*, 22, 4654-4662.
- VOLKOW, N. & LI, T. K. 2005. The neuroscience of addiction. *Nat Neurosci*, 8, 1429-30.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S., LOGAN, J., ALEXOFF, D., ZHU, W., TELANG, F., WANG, G.-J., JAYNE, M., HOOKER, J. M., WONG, C., HUBBARD, B., CARTER, P., WARNER, D., KING, P., SHEA, C., XU, Y., MUENCH, L. & APELSKOG-TORRES, K. 2009. Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301, 1148-1154.
- VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. & WANG, G. J. 2003. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 111, 1444-51.
- VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FISCHMAN, M. W., FOLTIN, R. W., FOWLER, J. S., ABUMRAD, N. N., VITKUN, S., LOGAN, J., GATLEY, S. J., PAPPAS, N., HITZEMANN, R. & SHEA, C. E. 1997. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386, 827-30.
- VOLPICELLI, J. R., ULM, R. R. & HOPSON, N. 1990. The Bidirectional Effects of Shock on Alcohol Preference in Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 14, 913-916.
- WAKABAYASHI, K. T., WEISS, M. J., PICKUP, K. N. & ROBINSON, T. E. 2010. Rats markedly escalate their intake and show a persistent susceptibility to reinstatement only when cocaine is injected rapidly. *J Neurosci*, 30, 11346-55.

- WAKASA, Y., TAKADA, K. & YANAGITA, T. 1995. Reinforcing effect as a function of infusion speed in intravenous self-administration of nicotine in rhesus monkeys. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 15, 53-9.
- WALLACE, B. C. 1989. Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6, 95-106.
- WARNER, E. A. 1993. Cocaine Abuse. *Ann Intern Med*, 119, 226-235.
- WEE, S., SPECIO, S. E. & KOOB, G. F. 2007. Effects of Dose and Session Duration on Cocaine Self-Administration in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320, 1134-1143.
- WEEKS, J. R. 1962. Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science*, 138, 143-4.
- WHITE, N. M. 1989. Reward or reinforcement: What's the difference? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13, 181-186.
- WIKLER, A. 1973. Dynamics of Drug Dependence: Implications of a Conditioning Theory for Research and Treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 28, 611-616.
- WISE, R. A. 2004. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5, 483-94.
- WISE, R. A. & BOZARTH, M. A. 1987. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev*, 94, 469-92.
- WISE, R. A. & KIYATKIN, E. A. 2011. Differentiating the rapid actions of cocaine. *Nat Rev Neurosci*, 12, 479-84.
- WIT, H. & STEWART, J. 1981. Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology*, 75, 134-143.

- WIT, H. & STEWART, J. 1983. Drug reinstatement of heroin-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology*, 79, 29-31.
- WOLFE, J. B. 1934. The effect of delayed reward upon learning in the white rat. *Journal of Comparative Psychology*, 17, 1-21.
- WOOD, D. M. & EMMETT-OGLESBY, M. W. 1988. Substitution and cross-tolerance profiles of anorectic drugs in rats trained to detect the discriminative stimulus properties of cocaine. *Psychopharmacology*, 95, 364-368.
- WOOD, D. M., LAL, H. & EMMETT-OGLESBY, M. 1984. Acquisition and recovery of tolerance to the discriminative stimulus properties of cocaine. *Neuropharmacology*, 23, 1419-1423.
- WOODBURNE, R. T., CROSBY, E. C. & MCCOTTER, R. E. 1946. The mammalian midbrain and isthmus regions; the fiber connections; the relations of the tegmentum of the midbrain with the basal ganglia in *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol*, 85, 67-92.
- WOOLVERTON, W. L., KANDEL, D. & SCHUSTER, C. R. 1978. Tolerance and cross-tolerance to cocaine and d-amphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 205, 525-535.
- WOOLVERTON, W. L. & WANG, Z. 2004. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *Eur J Pharmacol*, 486, 251-7.
- YIN, H. H., KNOWLTON, B. J. & BALLEINE, B. W. 2004. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience*, 19, 181-189.

- YIN, H. H., OSTLUND, S. B., KNOWLTON, B. J. & BALLEINE, B. W. 2005. The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci*, 22, 513-23.
- YOKEL, R. A. 1987. Intravenous self-administration: Response rates, the effects of pharmacological challenges, and drug preference. *In: (ED.), M. A. B. (ed.) Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. New York: Springer-Verlag.
- ZERNIG, G., GIACOMUZZI, S., RIEMER, Y., WAKONIGG, G., STURM, K. & SARIA, A. 2003. Intravenous drug injection habits: drug users' self-reports versus researchers' perception. *Pharmacology*, 68, 49-56.
- ZHANG, H., LI, S., WANG, M., VUKUSIC, B., PRISTUPA, Z. B. & LIU, F. 2009. Regulation of dopamine transporter activity by carboxypeptidase E. *Mol Brain*, 2, 10.