

Université de Montréal

**L'influence de la vitesse d'administration de la
cocaïne sur la consommation et motivation pour celle-
ci, et l'influence d'un traitement antipsychotique sur
la récompense conditionnée**

par

Mariana TZONEVA

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science
en Pharmacologie
option Neuropharmacologie

Décembre, 2011

© Mariana TZONEVA, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**L'influence de la vitesse d'administration de la
cocaïne sur la consommation et motivation pour celle-
ci, et l'influence d'un traitement antipsychotique sur
la récompense conditionnée**

Présentée par :
Mariana TZONEVA

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Louis-Éric Trudeau, président-rapporteur
Dr. Anne-Noël Samaha, directeur de recherche
Dr. René Cardinal, membre du jury

Résumé

Beaucoup de personnes consomment des drogues d'abus de façon récréative ou expérimentale dans leur vie, mais peu d'entre elles développent une toxicomanie. Nous avons exploré, chez le rat, deux facteurs impliqués dans la transition vers la toxicomanie, soit la vitesse à laquelle la drogue parvient au cerveau et le fait d'être sous traitement antipsychotique. Dans une première étude, notre objectif était de déterminer si augmenter la vitesse de livraison de la cocaïne (0.5 mg/kg) par auto-administration intraveineuse (i.v.; livrée en 5 secondes dans un groupe versus 90 secondes dans l'autre) mènerait à une plus grande consommation de celle-ci lors d'un accès prolongé (6 h/j versus 1 h/j), et à une plus grande motivation à obtenir la drogue telle que mesurée sous un ratio de renforcement progressif à une vitesse différente (10 secondes). Nous avons trouvé que le groupe 5 s consommait plus de cocaïne que le groupe 90 s en accès prolongé, mais aussi en accès limité. Cependant, la motivation des deux groupes était la même à la vitesse de 10 s, ainsi qu'à leurs vitesses initiales. Nous pensons que ceci peut être dû à une forme de plasticité du système méso-cortico-limbique survenue suite à l'auto-administration en accès prolongé en conjonction avec l'augmentation de consommation, chez les deux groupes, rendant impossible une distinction de leur motivation. Dans une deuxième série d'études nous avons émis l'hypothèse que l'antipsychotique typique, halopéridol (HAL, 0.5 mg/kg/j), et non l'atypique, aripiprazole (ARI, 1 mg/kg/j), un modulateur dopaminergique, induirait une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée (RC) et de la locomotion (LOCO) en réponse à l'amphétamine (AMPH). Cependant, nous avons trouvé une augmentation chez le groupe HAL, mais non ARI, de la réponse RC, trois semaines, mais non une semaine post traitement, ainsi qu'une augmentation de la LOCO, chez le groupe HAL, mais non ARI, une semaine mais non trois semaines post traitement. L'incohérence des résultats entre les deux tests (RC et LOCO) rend leur interprétation difficile. Ces études restent à être explorées d'avantage afin de pouvoir en tirer des conclusions plus éclairées quant à l'impact de la vitesse d'administration de la cocaïne et du traitement antipsychotique sur le développement d'une toxicomanie.

Mots-clés : toxicomanie, auto-administration, cocaïne, antipsychotique, typique, atypique, halopéridol, aripiprazole, récompense conditionnée

Abstract

Many people take drugs of abuse on a recreational or experimental basis in their lifetime, but few develop an addiction. We explored, in the rat, two factors involved in the transition to addiction: the speed at which the drug reaches the brain, and antipsychotic treatment. In the first study, our objective was to determine if increasing the speed of intra-venous (i.v.) delivery of cocaine (0.5 mg/kg) through i.v. self administration (delivered in 5 seconds in one group versus 90 seconds in the other) would lead to greater consumption with long access to the drug (6 hours/ day versus 1hr/day) and if the motivation to obtain the drug, as measured by a progressive ratio schedule would also be greater at a different speed (10 seconds). We have found that the 5 s group had a greater consumption than the 90 s group, in long access, but also in short access. However, the motivation of the two groups did not differ at the speed of 10 s, nor at their initial speeds. We suggest that this might be due to a form of plasticity of the mesocorticolimbic system, following the extended self-administration access, in both groups, in conjunction with the escalation in consumption, thus making it impossible to distinguish their motivation. In a second study series, we hypothesised that the typical antipsychotic, haloperidol (HAL, 0.5mg/kg/d), but not the atypical, aripiprazole (ARI, 1mg/kg/d), would increase the pursuit of conditioned reward (CR; here sound and tone) and locomotion (LOCO) in response to amphetamine (AMPH). We found an increase in the CR response, in the HAL group, but not the ARI group, three weeks, but not one week, post treatment, as well as an increase in the LOCO, in the HAL group, but not in the ARI group, one week but not three weeks post treatment. The incoherence of the results from the two tests (CR and LOCO) renders their interpretation difficult. These studies remain to be explored more thoroughly so as to obtain more enlightened conclusions as to the influence of speed of administration and antipsychotic treatment on addiction development.

Keywords: addiction, self administration, cocaine, antipsychotics, typical, atypical, haloperidol, aripiprazole, conditioned reward

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Remerciements.....	xiii
1ère partie : Introduction.....	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE : LA TOXICOMANIE.....	2
1) La toxicomanie: définition	2
2) Facteurs de risque.....	3
a) Facteurs génétiques	3
b) Facteurs environnementaux.....	4
3) Neurobiologie de la toxicomanie.....	5
a) La dopamine.....	5
i) Les fonctions de la dopamine	5
ii) Les récepteurs dopaminergiques et les voies de signalisation.....	6
iii) Circuits dopaminergiques	6
b) Régions et circuits impliqués dans la toxicomanie	7
4) Pourquoi les drogues sont-elles addictives ?	8
a) Recherche d'effets positifs (renforcement positif).....	8
b) Évitement d'effets négatifs (renforcement négatif)	9
c) Théorie de la sensibilisation du pouvoir d'incitation des drogues (« Incentive sensitization »)	10
Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE	12
1) La cocaïne	12
a) Histoire de la cocaïne	12
b) Mécanismes d'action et effets	13
i) Dans le Système Nerveux Central (SNC).....	13
ii) En périphérie	14

a)	Formes de cocaïne et voies d'administration	14
b)	Pharmacocinétique	15
2)	L'impact de la vitesse d'administration sur le potentiel addictif des drogues d'abus 16	
a)	Modélisation de différentes voies d'administration	16
b)	Modèles de toxicomanie.....	17
i)	Auto-administration (I.V.).....	17
ii)	Accès prolongé à la drogue	17
iii)	Ratios d'auto-administration	18
3)	Une plus grande vitesse d'administration de la drogue mène à une plus grande consommation de celle-ci.....	18
a)	En accès limité	18
b)	En accès prolongé.....	19
c)	En ratio progressif	19
4)	Comment la vitesse d'administration influence-t-elle le potentiel addictif d'une drogue ?	20
a)	Une plus grande euphorie.....	20
b)	Un plus grand renforcement	20
c)	Induction de plasticité neuronale impliquée dans la toxicomanie	21
5)	Problématique de l'étude 1	22
Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS DU TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPERIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE.....		24
1)	La schizophrénie	24
a)	Historique.....	24
b)	Symptômes.....	25
c)	Facteurs	26
i)	Environnementaux.....	26
ii)	Génétiques.....	26
d)	Pathogénèse.....	27
2)	Traitement de la schizophrénie.....	28
a)	Les antipsychotiques typiques (1 ^{ère} génération).....	28
b)	Les antipsychotiques atypiques (2 ^{ème} génération).....	28
c)	Les antipsychotiques atypiques (3 ^{ème} génération).....	29

3) La schizophrénie et l'abus de substances : les principales hypothèses	29
a) L'auto-médication	30
b) Substrats neurologiques communs	30
c) Des changements dans les circuits neuronaux de la récompense	31
4) Les antipsychotiques et l'hypersensibilité dopaminergique.....	31
a) La dopamine et le système de la récompense	31
b) Hypersensibilité dopaminergique	32
c) Les effets de l'aripiprazole	32
5) Modèle d'hypersensibilité dopaminergique.....	33
a) La poursuite de récompense conditionnée comme manifestation comportementale d'un système de récompense modifié	33
i) Le paradigme du conditionnement	33
ii) L'importance des stimuli conditionnés	34
iii) La poursuite de récompense conditionnée	34
b) Mesurer la réponse locomotrice à l'amphétamine pour sonder le système dopaminergique.....	35
6) Problématique de l'étude 2.....	35
2 ^{ème} partie : Matériels et méthodes	41
Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE	38
Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPIPRAZOLE OU À L'HALOPÉRIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE.....	45
3 ^{ème} Partie : Résultats.....	54
Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE	55
Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPIPRAZOLE OU À L'HALOPÉRIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE.....	61
4 ^{ème} Partie : Discussion	85
Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE	78

Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS DU TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPERIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE.....	86
Bibliographie	94

Liste des tableaux

Table 1: Groupes expérimentaux de l'étude 2.....	48
--	----

Liste des figures

Figure 1: Étapes de l'étude 1.....	44
Figure 2: Étapes de l'étude 2.1- groupe 1 semaine post traitement antipsychotique (« 1 sem. post Tx »).....	50
Figure 3: Étapes de l'étude 2 - groupe 3 semaines post traitement antipsychotique (« 3 sem. post Tx »).....	53
Figure 4: Phases de l'apprentissage du comportement d'auto-administration de cocaïne (entraînement).....	56
Figure 5: Auto-administration en accès limité (1 h).....	57
Figure 6: Nombre d'infusions prises dans la première heure lors de sessions prolongées.....	59
Figure 7: Nombre d'infusions totales (prises en 6 heures) lors de sessions prolongées.....	59
Figure 8: Nombre d'infusions de cocaïne prises sous ratio progressif.....	60
Figure 9: Progression du ratio SCR/PSCR en entraînement au conditionnement pavlovien. .	63
Figure 10: Activité locomotrice de base pendant le traitement antipsychotique.....	64
Figure 11: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine pendant le traitement.	65
Figure 12: Poursuite de récompense conditionnée.	68
Figure 13: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine 9 jours post traitement antipsychotique.	69
Figure 14: Progression de la performance en entraînement au conditionnement pavlovien. ..	70
Figure 15: Activité locomotrice de base pendant le traitement antipsychotique.....	73
Figure 16: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine pendant le traitement antipsychotique.	74
Figure 17: Poursuite de récompense conditionnée.	75
Figure 18: Réponse locomotrice en réponse à l'amphétamine 24 jours post traitement antipsychotique.	76

Liste des sigles et abréviations

5-HT	5-hydroxytryptamine
6-OHDA	6-hydroxydopamine
AA	Acide acétique (véhicule 0.5% acide acétique /eau)
AC	Adénylate cyclase
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
AMPH	Amphétamine
ARI	Aripiprazole
ATV	Aire Tegmentaire Ventrale
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
CPF(m)	Cortex Préfrontal (médián)
CPu	Caudé Putamen
CYP 450	Cytochrome P 450
D2^{High}	Récepteur dopaminergique D2 dans un état de haute affinité
D2^{Low}	Récepteur dopaminergique D2 dans un état de basse affinité
DA	Dopamine
DAT	Transporteur dopaminergique
DICS1	Disrupted in schizophrenia 1
DMF	Diméthylformamide (véhicule 30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin)
DOPA	Dihydroxyphénylalanine
DTNBP1	Dysbindin
GA	« Gauge » (jauge)
ETM	Erreur type de la moyenne
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
H	Heure
H1	Récepteur histaminique 1

HAL	Halopéridol
I.P.	Intra péritonéale (injection)
I.V.	Intraveineuse (injection)
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
J	Jour
LOCO	Locomotion
MDMA	3,4-Methylenedioxyamphetamine
NAcc	<i>Nucleus Accumbens</i> (Noyau Accumbens)
NET	Transporteur noradrénergique
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NRG1	Gènes de la neuréguline 1
PSCR	Pré- Stimulus de Récompense Conditionnée
RC	Récompense conditionnée
RF	Ratio Fixe
RF1/RF2	Ratio fixe 1 ou 2
RP	Ratio Progressif
RPM	Rotations par minute
S	seconde
S.C.	Sous cutanée (injection)
SAL	Salin
SC	Stimulus Conditionné
SCR	Stimulus de Récompense Conditionnée
SERT	Transporteur sérotoninergique
SI	Stimulus inconditionnel
SN	<i>Substantia Nigra</i> (Substance Noire)
SNC	Système Nerveux Central
VEH	Véhicule

À Sylvie Caron

Remerciements

Je remercie le Dr Anne-Noël Samaha pour m'avoir guidée dans l'écriture de ce mémoire. J'aimerais également remercier tous ceux qui m'ont aidée dans la réalisation de ces projets, et plus particulièrement Ellie-Anna Minogianis, Anne-Marie Bédard, et Alice Servonnet. Enfin, un grand merci à ma famille et les amis qui m'ont soutenue au travers des épreuves. Et surtout Anaïs Couasnon, amie de la première heure.

1ère partie : Introduction

INTRODUCTION GÉNÉRALE : LA TOXICOMANIE

1) La toxicomanie: définition

Le patron de consommation de l'addiction, ou toxicomanie [aussi dénommée dépendance aux substances dans le DSM-IV (Association & DSM-IV. 2000)] est caractérisé par (1) un désir et une recherche compulsifs (impliquant une perte de contrôle) et pathologiques d'une substance, en dépit des conséquences néfastes, (2) des difficultés à cesser ou diminuer sa consommation, (3) une vulnérabilité à la rechute, et ce même après de longues périodes d'abstinence. Nous utiliserons le terme de *toxicomanie*, et non *dépendance*, car il dénote plus justement ce patron de consommation [tel qu'expliqué par (Maddux & Desmon 2000, O'Brien et al 2006)], et pour le distinguer de la dépendance simplement physique qui est souvent associée à des effets de sevrage de certaines drogues comme l'héroïne et l'alcool. Il existe pourtant d'autres drogues, comme la cocaïne, qui ne produisent pas d'effets de dépendance physique. Inversement, des médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC) comme les antidépresseurs et les bêta-bloquants, bien qu'ils ne soient pas des drogues d'abus, produisent une dépendance physique.

Santé Canada estime, dans son rapport ESCCAD de 2010, que la prévalence de consommation de drogues illicites, dans les 12 derniers mois, au sein de la population canadienne âgée de 15 ans et plus, était de 0.7% pour la cocaïne ou le crack, 0.9% pour les hallucinogènes, 0.7% pour le 3,4-Méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA ou « extasy »), et de 0.5% pour les amphétamines (Santé Canada 2010). Il est important de noter que l'usage récréationnel de drogues d'abus ne mène pas nécessairement à une toxicomanie envers celles-ci. En réalité, seulement une minorité de personnes semblent devenir toxicomanes (Wagner & Anthony 2002).

2) Facteurs de risque

Plusieurs facteurs peuvent rendre un individu plus vulnérable à la toxicomanie et pourraient expliquer en partie pourquoi seulement une minorité de consommateurs devienne des toxicomanes.

a) Facteurs génétiques

La toxicomanie peut avoir de plus fortes chances de se développer chez des individus ayant des prédispositions génétiques. Des études chez des jumeaux monozygotes révèlent entre 25% et 44% d'héritabilité pour des substances comme le cannabis, les opiacés, les psychédéliques, les sédatifs et la phencyclidine (Tsuang et al 2001, Tsuang et al 1996).

Un des facteurs évoqués est une personnalité plus impulsive ou ayant un plus fort attrait vers les sensations fortes (« sensation seekers ») (Ball 2005, Dawe et al 2004). Ceci est aussi observé dans des études chez l'animal. Belin et al (2008) ont démontré que des rats plus impulsifs continuent à s'auto-administrer de la cocaïne même lorsque ceci mène à des conséquences néfastes. Leurs résultats suggèrent l'impulsivité comme l'un des facteurs déterminant la transition vers les comportements compulsifs associés avec la toxicomanie.

Plusieurs gènes polymorphiques ont été associés avec une plus forte propension à développer des problèmes de toxicomanie. Les CYP 450 sont une des classes de gènes identifiées. Le CYP2A6, par exemple, est impliqué dans le métabolisme de la nicotine. Les métabolisateurs faibles versus intermédiaires et normaux semblent moins vulnérables à la cigarette et la probabilité qu'ils arrêtent de fumer est plus grande (Kubota et al 2006, Malaiyandi et al 2006). De plus, des variations dans les récepteurs D2, tels TaqI B, ont été liées à une activité dopaminergique plus faible et à une plus grande vulnérabilité à l'abus de substances et à l'abus de plusieurs drogues (« polysubstance abuse »)(O'Hara et al 1993).

b) Facteurs environnementaux

La propension à devenir toxicomane, ainsi que d'avoir des rechutes est grandement influencée par l'environnement dans lequel évolue l'individu, ses interactions sociales et les situations de grand stress comme la perte d'un proche (Sinha 2008).

Ceci est effectivement observé dans des études chez l'animal. Caprioli et al (2008) suggèrent que l'auto-administration d'héroïne, un opioïde, est plus grande chez des animaux qui résident dans leurs cage d'auto-administration que chez les animaux qui y sont placés uniquement lors des tests. On observe l'effet inverse pour des psychostimulants comme l'amphétamine (Caprioli et al 2008), et la cocaïne (Caprioli et al 2007) qui sont consommés en plus grande quantité lorsque les animaux ne résident pas dans les cages de test. Par ailleurs, un environnement appauvri peut pousser l'animal vers une plus grande consommation de drogues, tandis qu'un environnement enrichi (jouets, tubes, etc.) peut renverser cet effet (Bardo et al 2001, Solinas et al 2008). Il a aussi été montré que ce dernier peut induire des changements dans les circuits neuronaux de la récompense, et en particulier dans le système dopaminergique méso-cortico-limbique (Bezard et al 2003, Zhu et al 2005).

Par ailleurs, une étude de Deroche-Gamonet et al (2004) chez le rat, conduit à penser que l'interaction entre une prédisposition à la toxicomanie et un environnement propice (facilitant un accès prolongé à la drogue) peut mener au développement de celle-ci. Cette prédisposition expliquerait pourquoi seulement une minorité des rats devienne toxicomane malgré une exposition chronique à de la cocaïne pendant une longue période (trois mois). Bien entendu, il s'agit ici d'une étude portant sur des rats et non des humains. Cependant, les rats peuvent présenter des caractéristiques qui s'apparentent à un comportement associé à la toxicomanie, comme la persistance et la grande volonté de se procurer une drogue et ce malgré des conséquences négatives. La faible proportion [17%; voir (Deroche-Gamonet et al 2004)] présentant ces caractéristiques, chez les rats, se retrouve aussi chez l'humain [environ 15% des personnes consommant des drogues (Anthony et al 1994)]. Nous voulons ici souligner qu'un phénomène aussi complexe que la toxicomanie ne peut pas

s'expliquer par un facteur en particulier mais plutôt par un enchevêtrement de plusieurs facteurs, aussi bien environnementaux que génétiques.

3) Neurobiologie de la toxicomanie

a) La dopamine

La dopamine, tout comme la noradrénaline et l'adrénaline, appartient à la classe des catécholamines, eux-mêmes regroupés, avec la sérotonine et l'histamine, dans la classe des monoamines. La synthèse de la dopamine et des autres catécholamines se fait à partir de la tyrosine qui est transformée en DOPA (Dihydroxyphénylalanine), par la tyrosine hydroxylase, enzyme limitante de la synthèse. Elle est ensuite décarboxylée pour aboutir à la dopamine. Celle-ci peut être transformée en norépinéphrine sous l'action de la dopamine β -hydroxylase. Les niveaux de norépinéphrine et de dopamine régulent ceux de la tyrosine hydroxylase, et vice versa. Une fois la dopamine relâchée, elle agit sur des récepteurs post-synaptiques mais aussi pré-synaptiques. Ces derniers informent la terminaison pré-synaptique des niveaux de dopamine et régulent la quantité de dopamine libérée (Meyer & Quenzer 2005).

i) Les fonctions de la dopamine

La dopamine, catécholamine majeure du cerveau du mammifère, joue un rôle dans des domaines aussi divers et variés que la locomotion (Jackson & Westlind-Danielsson 1994), la cognition, le renforcement, la motivation, l'émotion, l'apprentissage (Palmiter 2008, Wise 2004) et la production de prolactine (Christensen et al 2011), dans le système nerveux central (SNC). En périphérie, la dopamine exerce un contrôle sur le tonus vasculaire, la fonction cardiaque (Contreras et al 2002, Delgado et al 2011), la fonction rénale (Kuzhikandathil et al 2011), et la motilité gastro-intestinale (Li et al 2006). La dopamine est une molécule essentielle à notre survie, entre autres car elle nous motive à rechercher et satisfaire des besoins primaires tels que la nourriture et l'eau. Étant donné ces fonctions variées, le dérèglement du système dopaminergique peut être à l'origine de plusieurs maladies, mettant en évidence l'importance de ce neurotransmetteur. Dans le SNC, nous

pouvons citer la maladie de Parkinson, caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques dans la substance noire (SN) et entraînant des problèmes moteurs graves (Stern et al 1983), mais aussi des troubles de l'apprentissage (Freedman & Oscar-Berman 1989) et de la cognition (Lees & Smith 1983). D'autres exemples de pathologies liées à la dopamine sont l'obésité et le diabète (Gainetdinov 2007), ainsi que la toxicomanie et la schizophrénie, comme nous allons le voir.

ii) Les récepteurs dopaminergiques et les voies de signalisation

Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et ils sont séparés en deux familles : la famille des D1 (D5) et famille des D2 (D3, D4). L'activation de récepteurs de la famille D1 induit une augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase (AC) et de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) via le complexe Gs. La famille D2, au contraire, diminue les niveaux d'AMPc via le complexe Gi. On retrouve la famille de récepteurs D1 principalement dans le caudé-putamen (CPu), le noyau accumbens (NAcc), le cortex préfrontal (CPF) et le bulbe olfactif (Dearry et al 1990). Les récepteurs de type D2, quant à eux recourent les régions des récepteurs de type D1, mais on les retrouve aussi dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV), la SN, le cortex cingulaire, temporal, entorhinal et préfrontal, l'hippocampe, l'hypothalamus et l'amygdale (Bouthenet et al 1991).

iii) Circuits dopaminergiques

Les voies dopaminergiques principales sont la voie méso-corticale, la voie méso- limbique et la voie nigro-striée.

La voie méso-corticale, impliquée dans la motivation et l'émotion, projette de l'ATV (Aire 10) à des régions corticales comme le cortex pérhinal et cingulaire (Brozoski et al 1979, Meyer & Quenzer 2005).

La voie méso- limbique, débutant aussi dans l'ATV projette plutôt vers des régions limbiques telles que le septum, le noyau accumbens (NAcc), l'amygdale et l'hippocampe. Cette voie est impliquée dans la reconnaissance de signaux

environnementaux, les réponses émotionnelles, la récompense et la motivation (Meyer & Quenzer 2005).

La voie nigrostriée a comme source la SN (Aire 9) et le noyau rétrobulbaire, et projette vers le caudé-putamen (neurones striato-nigrés) et le globus pallidus (neurones striato-pallidus), via le faisceau médian télencéphalique. Ces deux types de neurones tiennent leur nom du fait que leur terminaisons (globus pallidus et CPu) et font partie des corps striés. Le CPu, quant à lui, fait partie du striatum, tout comme le NAcc. (Meyer & Quenzer 2005). Cette voie est sévèrement affectée dans la maladie de Parkinson (Scherman et al 1989), tel que mentionné plus haut. La voie nigro-striée joue un rôle dans la motricité, mais aussi dans la cognition et la motivation, ce qui explique les problèmes moteurs que présentent les patients parkinsoniens (Broussolle et al 1999).

b) Régions et circuits impliqués dans la toxicomanie

La toxicomanie est comprise comme une usurpation graduelle du système de récompense intrinsèque de l'individu qui le conduit à accorder une attention disproportionnée aux drogues et signaux (« cues ») qui leur sont associés (ex. : une seringue) aux dépens de récompenses naturelles (Kalivas 2007). En effet, la consommation chronique de drogues produit une réorganisation durable des circuits de la récompense et de la motivation, entre autres. Il en découle un rôle important des circuits méso-cortico-limbiques dans la toxicomanie, et notamment des régions du CPF, de l'amygdale et du NAcc. En effet, des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), mesurant la réponse euphorique (« high ») et le désir (« craving »), suite à une injection de cocaïne chez des sujets toxicomanes, ont permis de cerner des régions dont l'ATV, le NAcc, le caudé, la plupart du CPF latéral, plutôt liés au « high » initial, ainsi que certaines régions de CPF latéral, le gyrus parahippocampale et le NAcc, plutôt associées au « craving » (Breiter et al 1997).

Le NAcc semble être un acteur principal dans le basculement vers la toxicomanie et le maintien de celle-ci. En effet Everitt et collaborateurs (2008, 2005) proposent que la toxicomanie se caractérise par une étape initiale où la prise de drogue est volontaire

vers une période où la consommation devient plus effrénée car plus compulsive. Et même si cette théorie a ses défauts (Robinson & Berridge 2008), on peut tout de même observer une progression dans l'engagement du striatum plutôt ventral (NAcc – et plus spécifiquement la coquille) avec des afférences de l'amygdale basolatérale. En effet des lésions de ces régions empêchent l'acquisition d'un comportement de recherche de cocaïne (Ito et al 2004, Weissenborn et al 1998). L'amygdale aurait aussi un apport dans le traitement d'information en lien avec le renforcement conditionné, l'approche de stimuli appétitifs et la motivation conditionnée (Cardinal & Everitt 2004, Cardinal et al 2002). Par contre, après le passage vers une consommation habituelle ou compulsive, ce sont des régions plus dorsales du striatum qui sont engagées. En effet, si ces régions sont inhibées, par blocage des récepteurs dopaminergiques, cela diminue grandement le maintien de la recherche de drogue (Vanderschuren et al 2005).

4) Pourquoi les drogues sont-elles addictives ?

Beaucoup de gens essayent des drogues d'abus mais très peu deviennent toxicomanes. Présentement on ne connaît pas ce qui cause le basculement d'un usage récréatif à un usage compulsif et abusif, et le maintien de ce dernier. Nous présenterons trois des grandes hypothèses émises pour expliquer ce phénomène.

a) Recherche d'effets positifs (renforcement positif)

Selon les théories de renforcement positif, les drogues sont consommées dans le but d'en tirer des effets plaisants ou d'améliorer l'humeur (Stewart et al 1984, Wise & Bozarth 1987b). Le principe hédonique, c'est-à-dire la recherche de plaisir, est à la base de ces théories.

La rechute est une caractéristique principale de la toxicomanie. Un individu peut parvenir à s'abstenir pendant des mois, voir des années pour finalement retomber dans la toxicomanie. Selon les théories de renforcement positif, l'élément déclencheur de la rechute serait le souvenir de l'expérience plaisante ou euphorique associée avec l'administration de la drogue.

Cependant, il existe quelques faits qui restent inexpliqués par ces théories. Nous en évoquerons quelques-uns ici. Premièrement, si on présume que la motivation à rechercher et consommer de la drogue est proportionnelle aux effets plaisants qu'elle induit, ces effets doivent être immenses pour contrebalancer les répercussions négatives associées avec la prise de drogue, comme la perte d'amis, famille, travail, etc. (Falk et al 1983). De plus il existe bien des drogues qui ne produisent pas d'effets euphorisants comme l'alcool et la nicotine, et pourtant ils sont hautement addictifs. D'autre part, des sujets (humains) sont prêts à s'auto-administrer de la morphine à des doses qui sont indissociables du placebo (Lamb et al 1991). Les effets plaisants et les effets motivant la personne à prendre de la drogue sont donc dissociables.

b) Évitement d'effets négatifs (renforcement négatif)

Les théories de renforcement négatif, quant à elles expliquent la toxicomanie plutôt comme un comportement adopté pour soulager des états déplaisants comme de l'anxiété ou des événements stressants, indépendants de la prise de drogues. Ce serait une manière de « s'auto-médicamenter » (Khantzian 1985). Les individus pourraient aussi tomber dans l'engrenage de la toxicomanie à cause d'une dépendance physique à la drogue (Wise & Bozarth 1987b). Ainsi ils continueraient à consommer de la drogue pour éviter les effets déplaisants associés au sevrage.

Selon ces théories, les éléments précédemment associés à une drogue (aiguille, pipe à eau etc.) provoquent chez l'individu les effets opposés à ceux induits par la drogue, ce qui résulte en une rechute. L'individu chercherait donc à contrer ces effets opposés en consommant de la drogue et retrouver ainsi un état plus proche de son état d'équilibre. La motivation pour prendre de la drogue serait donc l'effet négatif produit par l'organisme en réponse à la drogue. Cependant, des sujets humains s'auto-administrent des opioïdes à des doses qui ne produisent ni dépendance physique, ni syndrome de sevrage (Ternes et al 1985). De plus, comme nous l'avions mentionné plus haut, la rechute peut survenir après des années d'abstinence, alors que les symptômes du sevrage se sont estompés depuis longtemps (Siegel 1988). Finalement, d'après des études faites chez les humains, le désir de consommer de la drogue est à son paroxysme immédiatement après une dose, lorsque les effets de

plaisir sont encore ressentis (Childress et al 1988, Ehrman et al 1992, Fischman et al 1990).

c) Théorie de la sensibilisation du pouvoir d'incitation des drogues

(« Incentive sensitization »)

Une autre explication est donc nécessaire pour comprendre la toxicomanie. Robinson et Berridge ont proposé en 1993, et revisité depuis, leur théorie de la sensibilisation du pouvoir d'incitation des drogues, i.e. « The incentive sensitization theory of addiction » (Robinson & Berridge 1993, Robinson & Berridge 2000, Robinson & Berridge 2008).

Robinson et Berridge proposent que les drogues induisent des changements neuronaux dans les voies méso-cortico-limbiques qui mènent à une sensibilisation ou hypersensibilité du pouvoir d'incitation des drogues et stimuli associés. La sensibilisation motivationnelle a pour effet de faire diverger l'attention du sujet vers des stimuli associés aux drogues et produit une motivation démesurée pour les drogues [compulsive wanting – le fait de vouloir versus aimer (« liking ») les drogues de façon compulsive]. Ils introduisent l'idée de dissociation entre « aimer » et « vouloir » une récompense. Du fait de la sensibilisation du système, les drogues sont de plus en plus voulues (« wanting »), mais leurs effets ne sont pas forcément plus plaisants, c'est-à-dire aimées (« liking »), ce qui va à l'encontre de la théorie du renforcement positif.

Il existe plusieurs exemples de sensibilisation du pouvoir d'incitation des drogues dans les modèles animaux. En effet, cette sensibilisation facilite l'acquisition subséquente de comportements d'auto-administration, de préférence de place conditionnée à des endroits préalablement associés à une drogue, et augmente la motivation pour se procurer cette drogue, tel qu'estimé par des tests sous ratio progressif où le nombre de fois que l'animal doit, par exemple, appuyer sur un levier pour avoir la drogue, augmente progressivement. (Association & DSM-IV. 2000, Lett 1989, Liu et al 2005b, Vezina 2004). Chez l'humain, l'administration répétée intermittente d'amphétamine peut produire de la sensibilisation comportementale

(clignotement, vigueur etc.) ainsi qu'une sensibilisation de libération de dopamine, même un an plus tard (Boileau et al 2006). Cette sensibilisation au niveau neuronal est aussi observée en réponse aux stimuli associés à la drogue, dans les mêmes régions reliées à la récompense (Boileau et al 2007). Cependant, il faut dire qu'il y a des données contredisant cette hypothèse. Par exemple, des cocaïnomanes en détoxification ont un niveau de libération de dopamine plus bas et non pas plus haut (Volkow et al 1997b). Par contre, comme le souligne Leyton (2007), le contexte est très important dans l'expression de la sensibilisation. Celle-ci ne s'exprime pas d'habitude dans un contexte qui n'a jamais été associé avec la drogue (Duvauchelle et al 2000, Fontana et al 1993). Or le laboratoire où les sujets (humains) sont testés n'est probablement pas un contexte qu'ils associent avec la drogue.

Par ailleurs il existe deux autres facteurs qui influencent le potentiel addictif des drogues d'abus et nous allons les aborder plus loin. Dans le travail qui suit nous traiterons dans un premier temps de l'influence de la vitesse d'administration de la drogue sur le potentiel addictif de celle-ci et dans un deuxième temps, nous parlerons de l'influence d'un traitement antipsychotique sur la poursuite de récompense conditionnée.

Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE

Dans la première étude, nous nous sommes penchés sur le rôle d'une des caractéristiques de la drogue elle-même, la vitesse d'administration, sur le potentiel addictif des drogues d'abus, et plus particulièrement la cocaïne.

1) La cocaïne

a) Histoire de la cocaïne

La cocaïne (benzoylemethylecgonine) est un alcaloïde naturel extrait de l'arbuste *Erythroxylon coca* provenant principalement de la région des Andes en Amérique du Sud (Gay et al 1975). Elle était vénérée par les anciennes civilisations andines qui l'utilisaient dans leurs pratiques religieuses et cérémoniales. Les feuilles de coca furent exportées de l'Amérique Latine en Europe dans le 15^{ème} siècle par les colonisateurs espagnols. Cependant elles n'y furent pas immédiatement bien reçues, possiblement dû à une dégradation des feuilles durant le long voyage (Byck 1974). La cocaïne a commencé à gagner en popularité au 19^{ème} siècle lorsqu'elle fût isolée (à partir des feuilles de coca) et plus tard caractérisée par Albert Niemann qui lui donna aussi son nom (Mortimer 1901). En 1884 elle fût utilisée comme le premier anesthésiant local pour un usage ophtalmologique (Koller 1884), puis comme anesthésiant épidural (Corning 1885) et spinal (Bier 1899). Cependant, elle fût remplacée par la suite, notamment par la procaïne (en 1905) (Barash 1977) en raison de ses effets toxiques. Freud proposa, dans son fameux traité *Über Coca* (Freud 1884), la cocaïne comme remède contre plusieurs maux tels que l'indigestion, l'asthme et la cachexie [État d'affaiblissement qui se manifeste par une perte de poids excessive, habituellement avec une atrophie musculaire disproportionnée, observée chez des patients souffrant de maladies graves telles que le cancer, le SIDA, la sclérose en plaques, etc. (Morley et al 2006)]. Il alla même jusqu'à proposer que la cocaïne puisse guérir la toxicomanie à l'alcool et à la morphine. L'Europe et

l'Amérique du Nord étaient bien enthousiasmées par cette miraculeuse substance. Aux États-Unis, elle était incluse dans plusieurs produits comme les cigarettes (cocarettes), le Vin Mariani, le Coca Cola ainsi que dans des médicaments brevetés (Goldstein et al 2009). Les effets addictifs de la cocaïne étaient, néanmoins, bien vite connus dès le début du 20^e siècle. Cependant les États-Unis introduisirent une loi en 1914, « The Harrison Narcotics Tax Act », qui incluait plusieurs psychotropes dont la cocaïne. Toutefois cette loi visait à régulariser le commerce de ces drogues plutôt qu'à les prohiber (Goldstein et al 2009). Son utilisation déclina progressivement dans les années 20 et 30 au profit de drogues moins coûteuses comme l'amphétamine. Aujourd'hui l'abus et la toxicomanie à la cocaïne restent toutefois un problème notable. En effet, ils sont la plus grande cause de visite aux urgences et de mort reliées aux drogues selon les examinateurs médicaux aux États-Unis (Network 2004).

b) Mécanismes d'action et effets

i) Dans le Système Nerveux Central (SNC)

La cocaïne agit dans le SNC en se liant aux transporteurs monoaminergiques DAT (transporteur de la dopamine, DA), SERT (transporteur de la sérotonine, 5-HT) et NET (transporteur de la norépinéphrine, NE) et bloquant ainsi la recapture présynaptique de ces monoamines (Ritz et al 1990). Bien que la cocaïne se lie le plus fortement au SERT, ses effets majeurs (stimulants, renforçants) semblent être plutôt dus à son action sur le système dopaminergique et, plus particulièrement sur le DAT, (Kuhar 1992, Rocha et al 1998).

À court terme, le blocage du DAT induit une augmentation des niveaux de dopamine dans la fente synaptique, ce qui produit une stimulation prolongée des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. De petites doses de cocaïne ont des effets analeptiques (hypervigilance), anorectants (diminution de l'appétit), psychomoteurs (diminution de la fatigue, amélioration de l'humeur) et euphoriques. Cependant, à plus fortes doses elle peut produire de l'irritabilité, de l'hostilité, de l'anxiété, de la stéréotypie motrice compulsive, de l'anorexie totale, des convulsions et des idées délirantes de grandeur (Post & Contel 1983).

À long terme, suite à une utilisation chronique de cocaïne, l'hyperstimulation du système dopaminergique conduit à une baisse marquée de la réponse dopaminergique dans le striatum mais l'on voit le contraire (augmentation de la réponse) dans le thalamus, associé avec le sentiment de désir pour la drogue (« craving ») (Volkow et al 1997a). Les utilisateurs commencent souvent par des voies moins rapides comme l'insufflation, puis passent à des voies qui provoquent un « high » plus rapidement, comme la cocaïne fumée (« crack » ou « freebase ») ou injectée (i.v.). Comme on le verra plus tard, ceci facilite le basculement vers la toxicomanie du fait de leur plus grand potentiel addictif (Meyer & Quenzer 2005).

ii) En périphérie

La cocaïne a aussi des effets systémiques où elle agit comme un agent sympathomimétique. Elle bloque les canaux sodiques ce qui diminue l'excitabilité des membranes. En utilisant cette propriété localement, la cocaïne devient un anesthésiant local (Dunwiddie et al 1988). Elle est utilisée à cette fin, dans le milieu médical et dentaire sous forme de procaine et de lidocaïne. Cependant, elle a aussi des effets cardiaques nocifs en raison de ces effets sur les NET. Elle est aussi un vasoconstricteur et peut donc causer de l'hypertension, ainsi que des accidents cérébro-vasculaires et de l'ischémie (Lange & Hillis 2001).

a) Formes de cocaïne et voies d'administration

Ce sont les feuilles de la plante de coca qui contiennent le plus haut taux de cocaïne. On peut directement mâcher les feuilles de coca (absorption orale) ou la purifier d'avantage. La cocaïne est extraite des feuilles de la plante sous la forme d'une substance pâteuse et épaisse (« pate de cocaïne » ; 40-80% de pureté). Elle peut être fumée sous cette forme en la mélangeant avec du tabac ou du cannabis. Autrement, la pate de coca peut être traitée avec de l'acide hydrochlorique pour obtenir du sel d'hydrochlorate de cocaïne (« poudre de cocaïne »). C'est généralement sous cette forme qu'elle est exportée illégalement de l'Amérique Latine. L'hydrochlorate de cocaïne est consommé par insufflation (prisé, i.e. aspiré par le nez) ou bien dissout dans de l'eau pour être injecté par voie intraveineuse. L'hydrochlorate de cocaïne doit être transformé en « freebase » ou en « crack » pour être fumé. Le « freebase »

(forme basique de la cocaïne) est préparé en dissolvant l'hydrochlorate de cocaïne dans de l'eau et une base comme l'ammoniaque puis dans un solvant comme l'éther. Le « freebase » est alors extrait en évaporant l'éther. Ce dernier étant inflammable, il y a de grands risques d'explosions lorsque le « freebase » est fumé (Goldstein et al 2009).

b) Pharmacocinétique

La cocaïne contient des poches hydrophiles et lipophiles et de ce fait, elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Oldendorf 1981). Elle est métabolisée par trois voies majeures : (1) approximativement la moitié est hydrolysée par la carboxylesterase dans le foie, pour donner le benzoylecgonine (BE; métabolite majeur, mais qui ne traverse pas la BHE), (2) par N-déméthylation pour former la norcocaïne (5% de la dose absorbée), un métabolite actif qui traverse la BHE (Inaba 1989), (3) puis par la butyrylcholinesterase pour former l'ecgonine méthylester (EME), métabolite inactif (Ambre et al 1988, Ambre et al 1982). Cependant, c'est la cocaïne elle-même, et non ses métabolites, qui est majoritairement responsable de ses effets dans le SNC. La cocaïne fumée a comme métabolite majeur l'anhydroecgonine méthyl ester (AEME) issue d'une réaction de pyrolyse (Jacob et al 1990). La cocaïne est rapidement éliminée (demi-vie entre 1 h et 1.5 h). La demi-vie d'élimination de la BE est 6 à 8 h et celle de l'EME est de 3 à 8 h (Jones 1998).

La demi-vie plasmatique de la cocaïne varie selon la méthode d'administration (Jeffcoat et al 1989, Jones 1998). Le taux plasmatique maximal est atteint, en moyenne, 60 minutes après une administration intra-nasale ou orale, alors qu'il est atteint plus rapidement (en environ 10 min) après une administration par inhalation ou par voie intraveineuse [chez dix sujets humains, pour des doses avec des puissances équivalentes – soit, 0.6 mg/kg par i.v., 100 mg fumée, 2 mg/kg (intra-nasale/ insufflation), 2 mg/kg par voie orale].

L'effet plaisant subjectif (« high ») est aussi atteint plus rapidement lorsque la cocaïne est fumée (1.4 ± 0.5 min) ou injectée (par i.v.; 3.1 ± 0.9 min), que lorsqu'elle est insufflée (14.6 ± 8 min) (Fowler et al 2001, Volkow et al 2000).

Ces différentes voies d'administration peuvent être simulées par la variation de vitesse d'administration, ce qui en facilite l'étude. Selon un modèle pharmacocinétique développé par Pan et al (1991), Samaha et al (2002) ont estimé les concentrations aiguës de cocaïne atteintes dans le cerveau, sur une période de 20 min, après une infusion de 1mg/kg de cocaïne, chez un rat de 300 g, administrée en 5, 25, 50 et 100 s. L'équipe a trouvé que la vitesse d'infusion n'avait pas d'effet sur la concentration maximale atteinte mais seulement sur la vitesse à laquelle la cocaïne parvient au cerveau. La demi-vie de la cocaïne livrée en 5 s était de 43 s et celle de la cocaïne livrée en 100 s était de 97 s.

2) L'impact de la vitesse d'administration sur le potentiel addictif des drogues d'abus

Les drogues prises par des voies qui mènent à une entrée rapide de celles-ci dans le cerveau ont un plus grand potentiel addictif (Gorelick 1997, Gossop et al 1992, Gossop et al 1994, Hatsukami & Fischman 1996, Wagner & Anthony 2002)

a) Modélisation de différentes voies d'administration

La vitesse à laquelle la cocaïne parvient au cerveau dépend de la voie d'administration choisie par le sujet. Lorsque la cocaïne est inhalée (crack ou « free base ») ou injectée, les taux sanguins et cérébraux augmentent plus rapidement que si elle est insufflée (poudre de coca) ou bien mâchée (feuilles de coca) (Foltin & Fischman 1991, Hatsukami & Fischman 1996, Javaid et al 1978, Wilkinson et al 1980).

Une façon de modéliser les différentes manières de s'auto-administrer de la cocaïne, en tenant compte de la vitesse à laquelle celle-ci arrive au cerveau, est d'uniformiser la voie d'administration et de varier la vitesse. En effet, il est possible de permettre à des animaux de s'infuser (voie i.v.) de la cocaïne à différentes vitesses. Cette méthode est avantageuse dans les études effectuées chez les animaux car elle offre la possibilité de contrôler avec précision la quantité de drogue et la vitesse à laquelle elle est reçue par l'animal. Les voies rapides (inhalation et i.v.) sont simulées par des

infusions rapides (4-5 s) et les voies lentes (insufflation), par des infusions à vitesses plus lentes (90-100s).

b) Modèles de toxicomanie

Il est important de mentionner que la plupart des drogues d'abus utilisées par l'homme sont volontairement auto-administrées par des animaux de laboratoire [rats (Roberts et al 1989) et singes rhésus (Johanson & Balster 1978)]. Ceci nous permet donc d'explorer des modèles de toxicomanie chez ces animaux.

i) Auto-administration (I.V.)

Nous avons suggéré plus haut la méthode d'auto-administration (Thompson & Schuster 1964, Weeks 1962) pour étudier la toxicomanie. Cependant, l'expérimentateur peut lui-même administrer la drogue par différentes voies [sous cutanée (s.c.), intra péritonéale (i.p.) etc.]. Néanmoins, dans les études chez l'animal il est préférable d'offrir à celui-ci le contrôle de sa consommation de drogue pour obtenir une meilleure validité du modèle. Le sujet est placé dans une boîte comportant des leviers sur lesquels il peut appuyer, ou un réceptacle où il peut mettre son museau, pour initier des injections de la drogue.

ii) Accès prolongé à la drogue

Les études d'auto-administration de drogues d'abus sont souvent effectuées en donnant un accès à la drogue restreint à une courte période, soit 1 à 3 heures par jour. Elles sont utiles pour comprendre les bases neuropharmacologiques et neurobiologiques des effets renforçants aigus des drogues utilisées. Cependant, elles ont moins d'utilité pour étudier le développement de la toxicomanie car un accès limité à la drogue aboutit à une consommation stable (Ahmed & Koob 1998, Ahmed & Koob 1999). Or une des principales caractéristiques de la toxicomanie est la perte de contrôle sur la consommation. Cependant, des études faites chez les rats ainsi que chez les singes rhésus, indiquent qu'un accès trop prolongé [12 heures; (Wee et al 2007a)] ou illimité (Deneau et al 1969) n'est pas souhaitable non plus car il peut produire le décès des animaux. Un accès prolongé de 6 heures semble être le plus pertinent à l'étude de la transition vers la toxicomanie car il produit une augmentation

progressive de la consommation de cocaïne (Ahmed & Koob 1998, Ahmed & Koob 1999, Wee et al 2007a) et de méthamphétamine (Kitamura et al 2006). L'accès limité peut cependant être conservé pour l'étape d'acquisition du comportement d'auto-administration, avant de passer à l'accès prolongé.

iii) Ratios d'auto-administration

Il existe plusieurs programmes de renforcement utilisés dans les études d'auto-administration chez les animaux de laboratoire. Richardson and Roberts (1996) ont établi une formule optimale pour mesurer la motivation des animaux à s'auto-administrer de la drogue :

Ratio (arrondi au nombre entier le plus proche) = $\lceil 5e^{(\text{numéro de l'injection} \times 0.2)} \rceil - 5$

Sous ce régime d'auto-administration, le ratio progressif (RP), l'effort que l'animal doit fournir pour obtenir chaque prochaine infusion augmente exponentiellement jusqu'à atteindre un point de rupture. Le point de rupture défini comme le nombre d'appuis effectué pour obtenir la dernière infusion avant que l'animal n'abandonne et cesse de s'auto-administrer. Le RP est donc considéré comme un outil pour mesurer la motivation de l'animal pour obtenir la drogue.

3) Une plus grande vitesse d'administration de la drogue mène à une plus grande consommation de celle-ci

a) En accès limité

Nous avons expliqué plus haut que la consommation de drogue reste stable lors d'un accès limité à celle-ci. Qu'en est-il lorsque l'on prend en compte la vitesse à laquelle la drogue est administrée ? Schindler et al (2009) rapportent qu'un accès à de la cocaïne ou de l'amphétamine 2 heures/jour (ou moins) à des vitesses rapides (1.7 et 10 s) versus une vitesse lente (100 s) facilite l'acquisition d'auto-administration mais n'a pas d'effet sur le maintien de celle-ci. Lors d'un accès limité de 1 heure/jour, des vitesses diverses (5, 45 et 90 s) n'ont pas d'effet sur la consommation de cocaïne en programme de renforcement à ratio fixe (Crombag et al 2008, Wakabayashi et al 2010) ou en ratio progressif (Crombag et al 2008), ni sur la consommation

d'amphétamine dans ces mêmes conditions (Crombag et al 2008). Wee et collaborateurs (2007a) n'observent pas d'augmentation de l'auto-administration à une grande vitesse (4 s) lors d'accès limité (1 ou 3 h/j).

b) En accès prolongé

À la différence de ce qu'on observe en accès limité, lors d'un accès prolongé (6 h/j), il y a une augmentation de la consommation d'une dose de 0.4 mg/kg avec des vitesses de 5 s versus 90 s (Wakabayashi et al 2010). Liu et collaborateurs (2005a) rapportent une augmentation de la consommation de cocaïne lors d'un accès prolongé, avec une vitesse rapide (4-5 s), et ce à des doses diverses (1.5 et 0.75 mg/kg).

c) En ratio progressif

Les études faisant usage de ratio progressif nous montrent que la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne (mesurée pendant deux semaines), lorsqu'elle est injectée rapidement (5 s) augmente (Liu et al 2005b), alors qu'elle reste stable lorsque la cocaïne est auto-administrée plus lentement (en 25 ou 50 s). De plus la motivation des animaux est plus grande lorsqu'ils s'auto-administrent à la vitesse rapide (5 s vs 25 ou 50 s). Néanmoins, il existe aussi des études (Crombag et al 2008) qui ne trouvent pas de différence entre des groupes s'étant auto-administrés à différentes vitesses. En effet, Crombag et collaborateurs (2008) ont mesuré, chez des rats, le nombre d'infusions de cocaïne consommées sous RP et n'ont pas trouvé de différence entre des groupes s'auto-administrant à 5 s versus 100 s, aussi bien avec une dose de 0.4 mg/kg qu'avec une dose de 0.8 mg/kg. Cependant, ces auteurs ont mesuré la réponse en RP pendant 4 sessions seulement, pour chaque vitesse, contrairement à Liu et al (2005b) qui ont testé les animaux pendant 14 jours, ce qui expliquerait peut-être la différence entre les résultats obtenus dans ces deux études.

4) Comment la vitesse d'administration influence-t-elle le potentiel addictif d'une drogue ?

a) Une plus grande euphorie

Il a été postulé qu'une plus grande vitesse de livraison des drogues d'abus au cerveau augmente leur potentiel addictif en induisant une plus grande euphorie (de Wit et al 1993, Hatsukami & Fischman 1996). Il est vrai que les effets subjectifs plaisants (« high », « drug liking ») sont plus prononcés lorsque de l'héroïne ou de la cocaïne sont administrées par i.v. versus insufflation (Comer et al 1999, Resnick et al 1977). De plus il y a une plus grande euphorie lorsqu'on administre de la cocaïne ou de la morphine i.v. rapidement (Abreu et al 2001, Marsch et al 2001). Cependant, des sujets humains s'auto-administrent de la cocaïne et de la morphine (Fischman 1989, Lamb et al 1991), mais pas du placebo, à des doses qu'ils ne peuvent subjectivement distinguer du placebo. Ainsi on ne saurait dire, dans ce dernier cas, qu'ils s'auto-administrent ces drogues uniquement pour leur effet plaisant.

À mesure que la toxicomanie progresse, l'individu devient de plus en plus motivé à rechercher et consommer de la drogue (augmentation de la valeur incitatrice de la drogue). En revanche l'effet plaisant ou euphorique produit par celle-ci n'augmente pas sensiblement. Donc, même si l'effet plaisant peut inciter à la consommation initialement, ce n'est probablement pas cet effet qui maintient le comportement. De plus, certaines drogues particulièrement addictives, comme l'alcool et le tabac, peuvent produire des effets plaisants mais ne produisent pas d'effets euphoriques tels que le « high » que donnent des drogues comme l'héroïne.

b) Un plus grand renforcement

Le renforcement est défini comme un évènement qui augmente (renforcement positif) ou diminue (renforcement négatif) la probabilité d'un comportement en réponse à l'évènement auquel il est contingent. La contingence dénote un lien de proximité temporelle entre l'évènement renforçateur et le comportement (Everitt & Robbins 2005). Par exemple, l'animal appuie sur un levier (comportement que l'on veut

renforcer) et peu après reçoit le renforcement (par exemple une boulette de nourriture – renforçateur positif pour un animal affamé).

Des études faites chez l'animal démontrent qu'une plus grande vitesse d'administration augmente la capacité de la cocaïne et la nicotine à soutenir un comportement d'auto-administration (Balster & Schuster 1973, Kato et al 1987, Panlilio et al 1998, Wakasa et al 1995).

Cependant ces études comportent un nombre assez limité de sujets et de programmes de renforcement. En outre, dans une autre étude, Pickens et al (1969), ayant utilisé des vitesses entre 25 et 75 s, ont trouvé peu d'effets renforçateurs de la cocaïne. Par ailleurs, Crombag (2003) n'a pas observé d'influence de la vitesse d'administration de la cocaïne (entre 5 s et 100 s) sur l'acquisition, la fréquence de réponse en ratio fixe, le point de rupture, ni sur le rétablissement de recherche de drogue après sevrage. Par ailleurs, Woolverton et Wang (2004) ont étudié les effets renforçants de la cocaïne chez le singe rhésus à des vitesses variant entre 10 et 600 s, sous ratio progressif, mais n'ont pas trouvé de différence dans la puissance ni l'efficacité de la cocaïne en tant que renforçateur (entre 10 et 100 s). Cependant, entre 300 et 600 s, ils ont observé une diminution de la réponse maximale mais pas de la puissance.

Néanmoins, il est à noter que, dans ces études, les effets de la vitesse étaient estimés lors d'accès limité à la drogue. Or, en accès prolongé, on note une augmentation de la consommation de cocaïne (Wakabayashi et al 2010).

c) Induction de plasticité neuronale impliquée dans la toxicomanie

Une troisième possibilité est que la toxicomanie serait causée, du moins partiellement, par la capacité des drogues d'abus à réorganiser les structures impliquées dans la récompense et la motivation telles que le striatum dorsal et ventral, ainsi que des structures impliquées dans l'inhibition de comportements, comme le CPF (Jentsch & Taylor 1999, Nestler 2001). Ces changements neurobiologiques peuvent être mis en évidence par des comportements de sensibilisation psychomotrice et sensibilisation du pouvoir d'incitation des drogues (Robinson & Berridge 1993, Robinson & Berridge 2000, Robinson & Berridge

2008). On rappelle que, selon la théorie de Robinson et Berridge, les drogues induisent des changements neuronaux (méso-cortico-limbiques) qui mènent à une sensibilisation ou hypersensibilité aux effets incitateurs motivationnels des drogues et stimuli associés.

Pour ne prendre qu'une étude en exemple, concernant la sensibilisation psychomotrice, Samaha et al (2002) démontrent que chez des rats avec des lésions unilatérales du système nigrostrié (faisceau médian du télencéphale), auxquels a été injecté de la cocaïne par i.v. pendant 3, 9, 16 ou 34 s, on observe une sensibilisation (plus grand nombre de rotations) seulement chez les rats ayant reçu des injections de 3 à 16 s. De plus, on observe une sensibilisation dans leur activité locomotrice : les rats qui reçoivent des injections de cocaïne pendant 5, 25, 50 ou 100 s présentent une réponse plus vigoureuse et celle-ci débute plus tôt lorsque la drogue est administrée plus rapidement (en 5 s) pour des doses 0.5 et 1 mg/kg.

Par ailleurs, Porrino (1993) a comparé les effets d'une injection de cocaïne i.p.(intra-péritonéale) versus i.v., sur la consommation cérébrale de glucose. Elle a trouvé que l'injection i.p. augmente la consommation dans la SN, alors que l'injection i.v. augmente la consommation dans la SN mais aussi dans le cortex préfrontal médian (CPFm), le tubercule olfactif et l'habénula latéral. Ceci suggère que différentes composantes neuronales sont impliquées dans les effets des différentes voies d'administration, et par extension, les différentes vitesses auxquelles les drogues parviennent au cerveau.

5) Problématique de l'étude 1

Il a déjà été établi dans notre laboratoire (données non publiées) et dans d'autres laboratoires (Wakabayashi et al 2010) que lors d'un accès prolongé à de la cocaïne (6 heures/ jour), la consommation de rats qui s'auto-administrent de la cocaïne à une vitesse rapide (5 s) est plus élevée, et augmente plus, que celle d'animaux s'auto-administrant à une vitesse plus lente (90 s). De plus, des animaux ayant eu préalablement accès à la cocaïne de façon prolongée, à une vitesse plus grande, sont plus motivés à s'auto-administrer la drogue à cette même vitesse (données non

publiées du laboratoire). Cette différence entre les groupes se maintient même si les vitesses d'injection sont inversées. Un des objectifs du travail présenté ici était de savoir s'il serait possible de trouver cette différence à une vitesse différente de celle à laquelle ils avaient eu accès au préalable (pendant l'accès prolongé). Nous avons choisi la vitesse de 10 s, aussi utilisée précédemment par Samaha et al (2002) et par d'autres chercheurs (Schindler et al 2009). Nous souhaitons étudier la motivation des animaux à une vitesse différente car cela nous permettait d'isoler l'effet du programme de renforcement à ratio progressif (i.e. une mesure de la motivation de l'animal) de la vitesse à laquelle les rats s'auto-administraient au moment où nous testions la motivation (versus la vitesse à laquelle ils s'étaient auto-administrés de la cocaïne dans le passé). Ainsi nous avons posé l'hypothèse suivante :

Hypothèse de l'étude 1

Des animaux s'étant préalablement administré de la cocaïne à une vitesse rapide (5 s vs 90 s) augmentent leur consommation lors d'un accès prolongé à celle-ci. Cette distinction dans leur consommation perdure lorsqu'on teste leur motivation à une autre vitesse (10 s).

Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS DU TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPERIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE

Nous avons vu comment la vitesse d'administration d'une drogue peut affecter le potentiel addictif de celle-ci. Nous allons maintenant aborder un autre facteur impliqué dans la toxicomanie : le traitement aux antipsychotiques.

1) La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale chronique sévère qui affecte près de 1% de la population canadienne (ASPC 2002) et 0.7% (95% CI, 0.3-2.7%) mondialement (Saha et al 2005). On estime qu'en 2004, au Canada, 234 305 personnes (95% CI, 136 201–333 402 personnes) étaient atteintes de schizophrénie, ce qui est associé avec un fardeau économique de 6.85 milliards de dollars (Goeree et al 2005). En outre, les patients ont 4.9 % de risque de se suicider (Palmer et al 2005).

a) Historique

Des descriptions de symptômes s'apparentant à ce qu'on définit aujourd'hui comme la schizophrénie existent depuis des millénaires (Jeste et al 1985). Cependant, l'histoire moderne de cette maladie ne commence qu'au milieu du 19^e siècle (Falret 1854, Griesinger 1867, Hecker 1871, Kahlbaum 1874). C'est à cette époque que Kraepelin proposa de distinguer entre *demenetia praecox* et psychose maniaco-dépressive (Kraepelin 1899, Kraepelin 1919). Les patients souffrant de dementia praecox présentaient un dérèglement chronique global des processus perceptuels et cognitifs, ce qu'il qualifiait de démence (*dementia*) avec une apparition précoce (*praecox*). Cette classification fût reprise et développée par Bleuler pour donner naissance à la maladie de « l'esprit fractionné », la schizophrénie (Bleuler 1911), caractérisée par l'ambivalence, le dérèglement des associations, la perturbation des affects et l'autisme. On lui doit l'introduction de ce que l'on qualifie aujourd'hui de symptômes négatifs. Schneider ajouta à cette définition ce que l'on dénommera plus tard les symptômes positifs (Schneider 1959). La schizophrénie d'aujourd'hui

regroupe plusieurs des aspects évoqués par les auteurs mentionnés plus haut, et que l'on peut retrouver dans le DSM-IV-TR (Association & DSM-IV. 2000).

b) Symptômes

La schizophrénie se déroule en plusieurs étapes. Typiquement, la phase prodromique de la schizophrénie se déclare dès l'adolescence et se caractérise par de brefs (et/ou atténués) symptômes positifs et cognitifs et un déclin du fonctionnement de la personne (Cornblatt et al 1999) ce qui peut évoluer plus tard jusqu'à la psychose, première manifestation officielle de la maladie (Perkins et al 2000). Par la suite, la progression peut varier. On voit souvent un cycle d'exacerbations et de rémissions de la maladie (Andreasen et al 2005) avec un quart des patients présentant une rémission psychopathologique complète, et la moitié, une rémission sociale (Mason et al 1996).

La schizophrénie peut être caractérisée par quatre types de symptômes principaux : positifs, négatifs, cognitifs et affectifs. Les symptômes positifs peuvent se manifester par des hallucinations, des idées délirantes (souvent des idées de persécution ou de grandeur), des comportements bizarres (mouvements stéréotypés), des troubles de la pensée (incohérence, relâchement des associations, affects grossièrement inappropriés). En ce sens, le terme « positif » souligne l'ajout de caractéristiques qui ne sont pas normalement présentes chez des personnes saines, tandis que le terme « négatif » en dénote la perte. En effet, les symptômes négatifs se présentent plutôt sous la forme de diminution des réactions émotionnelles, un affect plat, un discours pauvre, de l'apathie, de l'anhédonie, un isolement social. Ces deux types de symptômes sont souvent les plus évoqués et furent d'abord suggérés par Crow (1980). Finalement, on retrouve aussi des symptômes cognitifs [troubles de l'attention (Ito et al 1997) et de la mémoire (Laws 1999)], ainsi que des symptômes affectifs [humeur dépressive (Planansky & Johnston 1978) pouvant mener au suicide].

c) Facteurs

i) Environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été liés au développement de la schizophrénie. La vie urbaine (Mortensen et al 1999) et la migration (Cantor-Graae & Selten 2005) pourraient être en cause, possiblement en lien avec le stress et l'isolement social. Un autre facteur lié à la maladie est l'infection prénatale (surtout dans les premiers trimestres) (Meyer & Feldon 2009) : une réaction immunitaire inadéquate, interférant avec le développement normal du fœtus pourrait être impliqué (Ashdown et al 2005). D'autres causes possibles sont des déficiences alimentaires sévères (famine) (Raedler et al 1998) et des événements adverses sérieux (Khashan et al 2008) au début de la grossesse, les complications obstétriques (Geddes & Lawrie 1995) et périnatales (Cannon et al 1998), l'utilisation de cannabis durant l'adolescence (Semple et al 2005) ainsi qu'un âge plus avancé du père (Malaspina et al 2001).

ii) Génétiques

En général, le risque de développer la schizophrénie augmente avec la proximité génétique à un individu atteint de la maladie (Kendler et al 1993). Chez des jumeaux dizygotes, qui partagent 50% de leur bagage génétique, si l'un des deux est schizophrène, son jumeau aura 10-15% plus de chances de l'être aussi (ce qui est similaire aux taux observés chez des frères et sœurs). Cependant, si ceux-ci sont monozygotes, donc génétiquement identiques, les chances s'élèvent à 40-50% (Gottesman et al 1987, Sullivan et al 2003). L'héritabilité se maintient lorsque les jumeaux sont séparés, par exemple dans des cas d'adoption (Heston 1966). Parmi les gènes associés avec la schizophrénie, citons DISC1 (« Disrupted in Schizophrenia 1 ») (Hodgkinson et al 2004), COMT (catéchol-O-méthyl-transférase) (Shifman et al 2002), NRG1 (neuroréguline 1) (Munafò et al 2006) et DTNBP1 (dysbindin) (Kirov et al 2004). Nous pouvons mentionner aussi des segments chromosomiques en lien avec la maladie : la délétion de 22q11 (Chow et al 1999, DeLisi et al 1993), 8p21-22 et 22q11-12 (Badner & Gershon 2002). Contrairement à ce que l'on a cru au début, la multitude d'études moléculaires génétiques n'ont pas su nous diriger vers un ou

quelques gènes en particulier. Plusieurs gènes et loci sont associés à des risques plus élevés de développer la maladie mais aucun ne l'explique complètement.

d) Pathogénèse

Bien entendu, les facteurs aussi bien environnementaux que génétiques interagissent de façon complexe pour aboutir au phénotype schizophrénique. De par ce fait, et de par de la complexité de la maladie elle-même, l'étiologie et la pathogénèse de la schizophrénie sont mal comprises. Il existe cependant quelques hypothèses.

L'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie (Davis et al 1991), en conjonction avec l'hypothèse neuro-développementale (Weinberger 1987), stipulent que des perturbations développementales causent la diminution de la fonction méso-corticale produisant une hypofonctionnalité dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (symptômes négatifs) ce qui, à son tour, supprime la rétroaction négative préfrontale sur les structures méso-limbiques menant à un excès de dopamine sous-corticale (symptômes positifs).

L'hypothèse glutamatergique (Carlsson et al 1999), quant à elle, implique une perte de cellules corticales ou une plus basse fonctionnalité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NDMA), ce qui causerait une déficience glutamatergique, influant sur les systèmes noradrénergique, sérotoninergique, et cholinergique (Carlsson et al 1997).

Plusieurs autres pistes sur la schizophrénie existent. Parmi celles-ci, citons une diminution des taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le CPF associés, entre autres, avec des déficiences cognitives (Hirsch et al 1997). Une autre cause serait une mutation du récepteur nicotinique A7 (Meyer et al 2002) ainsi que de récepteurs muscariniques (Leonard & Freedman 2006), possiblement en lien avec la grande propension des schizophrènes à fumer la cigarette (de Leon & Diaz 2005).

2) Traitement de la schizophrénie

a) Les antipsychotiques typiques (1^{ère} génération)

Les antipsychotiques de première génération (ex : chlorpromazine, halopéridol, fluphénazine, et thiodazine) sont des antagonistes des récepteurs D2 (Johnstone et al 1978). Cependant ils ont aussi une affinité plus ou moins grande pour d'autres récepteurs comme les récepteurs sérotoninergiques. Il existe, en effet, une bonne corrélation entre l'occupation des récepteurs D2 et l'efficacité des neuroleptiques (Seeman 1992). Leur fenêtre d'action thérapeutique se situe entre 65% et 80%, au-delà de laquelle on commence à observer une incidence accrue d'effets extrapyramidaux (Farde et al 1992, Kapur et al 2000, Kapur et al 1999). Les antipsychotiques typiques sont surtout efficaces dans le traitement des symptômes positifs. Ils ont cependant peu d'efficacité contre les troubles de l'humeur, les symptômes cognitifs et particulièrement les symptômes négatifs (Fleischhacker 1995, Hawkins et al 1999). En outre, ils ont beaucoup d'effets secondaires tels que les effets extrapyramidaux (parkinsoniens) et la dyskinésie tardive (Tarsy & Baldessarini 1977), l'hyperprolactinémie (due à suppression de l'action inhibitrice de la dopamine sur la sécrétion de prolactine), la dysfonction sexuelle (Kikuchi et al 2011) et le gain pondéral (Bobo et al 2010). De plus, une large proportion des patients (25-60%) est résistante (partiellement ou complètement) aux antipsychotiques typiques.

b) Les antipsychotiques atypiques (2^{ème} génération)

L'arrivée subséquente des antipsychotiques atypiques (ex. : clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone) avait pour but d'améliorer le profil des antipsychotiques typiques. Cette classe a une forte affinité pour d'autres récepteurs que les D2, notamment les récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques et muscariniques (Kapur et al 1998, Niedzwiecki et al 1984). La clozapine, par exemple, a plus d'affinité pour les récepteur 5-HT_{2A}, H1 histaminique, muscarinique et α -adrénergique que pour le récepteur D2 (Bymaster et al 1996). Étant donné ce vaste spectre d'action pharmacologique, il est difficile de cerner le mécanisme d'action précis de ces médicaments. Les antipsychotiques atypiques sont en général caractérisés par un meilleur profil clinique et une efficacité égale ou supérieure à celle des

antipsychotiques typiques (peut-être en raison de leurs affinités supérieures pour divers récepteurs), provoquant peu d'effets extrapyramidaux et d'élévation de prolactine (Lieberman 1996). Néanmoins, ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires: agranulocytose (clozapine), gain pondéral, augmentation des triglycérides dans le plasma, diabète, sédation, hypotension, etc. (Markowitz et al 1999).

c) Les antipsychotiques atypiques (3^{ème} génération)

Les antipsychotiques atypiques de 3^{ème} génération sont des agonistes partiels des récepteurs et se distinguent ainsi des autres antipsychotiques. L'aripiprazole est un prototype de cette classe et il est considéré comme un modulateur ou stabilisateur dopaminergique (Lieberman 2004, Tamminga 2002). Selon cette hypothèse, dans les situations de fortes concentrations de dopamine (comme dans les aires mésolimbiques impliquées dans les symptômes positifs de la schizophrénie), l'aripiprazole agit comme antagoniste partiel et entre en compétition avec la dopamine. Inversement, dans les situations de faibles concentrations dopaminergiques (comme dans les circuits dopaminergiques impliqués dans la mémoire), la dopamine agit comme un agoniste, causant une activation partielle. Contrairement aux antipsychotiques typiques, l'aripiprazole a une fenêtre d'action avec un plafond plus haut. En effet, il nécessite une occupation des récepteurs D2 >80% et allant même au-delà de 90% (Yokoi et al 2002), comparé à 60-80% pour les typiques. De plus, il a été utilisé avec succès contre les symptômes positifs mais aussi négatifs de la schizophrénie, avec un faible risque pour les effets secondaires comme les effets extrapyramidaux, la sédation et les taux élevés de prolactine (Kane et al 2002).

3) La schizophrénie et l'abus de substances : les principales hypothèses

Près d'un patient schizophrène sur deux abuse de substances psychoactives (Kavanagh et al 2002, Regier et al 1990). La cause n'a pas encore été élucidée. Trois hypothèses prévalent dans le domaine.

a) L'auto-médication

Selon cette théorie, les patients schizophrènes abusent de substances pour les aider à soulager les symptômes de leur maladie (Khantzian 1985) et les effets secondaires des antipsychotiques (Schneier & Siris 1987). Cette théorie se base principalement sur des observations cliniques [ex : (Brady et al 1990, Serper et al 1995)]. Khantzian propose que les symptômes négatifs de la schizophrénie sont les principales causes qui poussent les patients à consommer des substances comme l'alcool, leur permettant par exemple d'être plus à l'aise socialement (Khantzian 1985).

Cependant, cette hypothèse semble peu probable car les drogues d'abus peuvent exacerber certains des effets que les personnes cherchent à éviter (Berridge 2007, Potvin et al 2006).

b) Substrats neurologiques communs

Une autre hypothèse est que la vulnérabilité à la schizophrénie et la vulnérabilité à la toxicomanie sont régulées par des substrats neurobiologiques semblables (Chambers et al 2001). Selon cette hypothèse, la comorbidité avec la toxicomanie ne vient pas suite aux symptômes de la schizophrénie (comme c'est le cas dans l'hypothèse de l'auto-médication pour remédier aux effets de la maladie) mais il s'agit plutôt d'un symptôme en soi. Cette hypothèse, appuyée par des données neuropathologiques (Scheibel & Conrad 1993, Self 1998, Weinberger & Lipska 1995), stipule que des anomalies dans le cortex préfrontal et dans l'hippocampe, associées avec la schizophrénie facilitent les effets renforçants des drogues d'abus et diminuent la capacité à contrôler (inhiber) la recherche de drogues, à travers une dérégulation de l'intégration des afférences glutamatergiques et dopaminergiques dans le NAcc.

Cependant, comme mentionné auparavant, plusieurs facteurs viennent confondre l'analyse de l'étiologie de cette maladie complexe qui présente de multiples symptômes (Keshavan et al 2008). Il est donc difficile de cerner un élément en particulier qui serait en cause ici.

c) Des changements dans les circuits neuronaux de la récompense

Une troisième hypothèse vient s'ajouter aux deux précédentes. Il a été postulé que le traitement antipsychotique induit, à long terme, des changements dans les circuits neuronaux de la récompense (aussi associés avec l'abus de drogues) (Kosten et al 1996, LeDuc & Mittleman 1995). Dans une méta-analyse portant sur des études cliniques sur une période de 20 ans (1974 à 1995), LeDuc et Mittleman remarquent que l'incidence d'abus de psychostimulants chez les patients schizophrènes est 2 à 5 fois plus élevée que la moyenne, et que ce chiffre est probablement une sous-estimation (LeDuc & Mittleman 1995). Plusieurs données viennent appuyer cette thèse. En effet, nous savons que le traitement antipsychotique chronique (contrairement au traitement aigu) augmente la saillance incitatrice des récompenses et les signaux associés à celles-ci (Bédard et al 2011). On peut observer une augmentation de l'auto-administration de cocaïne induite par une administration chronique d'antagonistes D2 chez le singe (Howell & Byrd 1992) et le rat (Roberts & Vickers 1987), ainsi qu'une facilitation de l'acquisition du comportement d'auto-administration d'héroïne (Stinus et al 1989). En outre, un traitement chronique accroît la sensibilisation psychomotrice induite par la cocaïne (Fukushiro et al 2008, LeDuc & Mittleman 1993), et favorise la préférence de place conditionnée de cocaïne (Fukushiro et al 2007, Kosten et al 1996) et d'héroïne (Stinus et al 1989). Le test de place de préférence conditionnée a pour but d'évaluer, chez l'animal testé, sa préférence envers un endroit préalablement associé à une récompense (ex. drogue, nourriture, etc).

4) Les antipsychotiques et l'hypersensibilité dopaminergique

a) La dopamine et le système de la récompense

Le principal effet des antipsychotiques est produit par l'intermédiaire de leur action sur les récepteurs dopaminergiques. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la dopamine joue un rôle important dans l'apprentissage de signaux environnementaux associés à des récompenses (Schultz 1998). En effet, la motivation incitatrice pour des signaux récompensants est médiée par la dopamine (Berridge & Robinson 1998).

b) Hypersensibilité dopaminergique

Les inhibiteurs des récepteurs D2, tels que les antipsychotiques qui bloquent les récepteurs D2 en permanence, causent un phénomène compensatoire qui aboutit à une augmentation de la quantité et de la sensibilité de récepteurs D2 dans le striatum (Ginovart et al 2009, Samaha et al 2008b, Samaha et al 2007). Plus particulièrement, dans tous les modèles d'hypersensibilité dopaminergique, on observe une élévation des récepteurs D2^{High} (Samaha et al 2007, Seeman 2011, Seeman et al 2005), faisant référence aux récepteurs dans un état de haute affinité (état physiologique fonctionnel), par opposition à D2^{Low}, qui est plutôt l'état de basse affinité. De plus, on observe une augmentation de la réponse psychomotrice à des drogues stimulant le système dopaminergique (cocaïne, amphétamine) (Pudiak & Bozarth 1997, Samaha et al 2007, Smith & Davis 1975). Par ailleurs, on constate que chez l'humain, un arrêt du traitement antipsychotique cause une psychose hypersensible induite par des antipsychotiques (Chouinard & Chouinard 2008, Llorca et al 2001). En effet, Chouinard et collaborateurs (1980, 1978) proposent que l'interruption du traitement antipsychotique chronique révèle une hypersensibilité dopaminergique engendrant une vulnérabilité à la psychose (chez l'humain). On observe cet effet avec des antipsychotiques typiques tels que l'halopéridol (Kahne 1989) et la fluphénazine (Chouinard & Jones 1980), ainsi qu'avec des atypiques tels que la quétiapine (Margolese et al 2002), la clozapine (Ekblom et al 1984, Tollefson et al 1999) et l'olanzapine (Llorca et al 2001).

c) Les effets de l'aripiprazole

Étant donné ses propriétés d'agoniste partiel des récepteurs D2, l'aripiprazole a été exploité pour ses effets modulateurs du système dopaminergique. Tadokoro et al (2011) ont montré qu'un traitement chronique (2 semaines) à l'HAL, et non à l'ARI, produit une réponse locomotrice exagérée en réponse à une stimulation d'AMPH, mettant en évidence une hypersensibilité dopaminergique. Plus intéressant encore dans cette étude, un traitement chronique à l'aripiprazole administré suite à un traitement chronique à l'halopéridol, semble renverser l'augmentation de la réponse locomotrice et donc l'hypersensibilité dopaminergique. L'aripiprazole aurait donc ici comme rôle de diminuer les niveaux de dopamine. À petites doses (0.25 et 0.75

mg/kg) il semble contrer les effets de sevrage causés pas des administrations répétées d'AMPH s.c., i.e. l'aripiprazole diminue la baisse de motivation des animaux à se procurer des boulettes de nourriture, sous ratio progressif (Schwabe & Koch 2007). L'aripiprazole, en administration aiguë, diminue l'auto-administration de méthamphétamine (Wee et al 2007b) et de cocaïne (Sørensen et al 2008). Par contre, il a été démontré (Thomsen et al 2008) que la consommation de cocaïne diminue seulement lorsque l'ARI est administré de façon aiguë (un jour) et non lorsqu'il est administré de façon chronique (5 jours).

5) Modèle d'hypersensibilité dopaminergique

a) La poursuite de récompense conditionnée comme manifestation comportementale d'un système de récompense modifié

i) Le paradigme du conditionnement

Pour comprendre le modèle que nous avons utilisé, il faut d'abord introduire le paradigme du conditionnement qui trouve ses origines dans les expériences de Pavlov (Pavlov 1927).

Dans le conditionnement classique ou pavlovien, des stimuli neutres (comme une lumière et un son) acquièrent des propriétés incitatrices lorsqu'ils sont associés (païrés) à un stimulus inconditionnel (récompense primaire ; par exemple de l'eau, pour des animaux assoiffés). Ainsi les stimuli neutres deviennent des récompenses secondaires qui motivent le comportement de l'animal, i.e. acquièrent un pouvoir d'incitation motivationnelle (Everitt & Robbins 2005).

Dans le conditionnement instrumental ou opérant, des stimuli sont présentés de façon contingente suite à un comportement. Par exemple l'animal appuie sur un levier et des stimuli renforçants (ex. eau) lui sont présentés suite à ce comportement toujours dans une relation temporelle étroite (contingence). Il est aussi possible de présenter à l'animal des stimuli renforçateurs secondaires/conditionnels (lumière et son) plutôt que primaires (ex : eau) (Everitt & Robbins 2005).

ii) L'importance des stimuli conditionnés

Chez les toxicomanes, les stimuli environnementaux associés à la drogue (stimuli conditionnés) jouent un rôle particulièrement important (O'Brien et al 1992). Il peut s'agir de sons, de goûts, d'odeurs, d'endroits, de sensations, d'objets ou de personnes qui ont été associés de façon régulière avec la consommation de drogue. Ces stimuli acquièrent, pour le consommateur, un pouvoir d'attraction disproportionné (Levine 1974), si bien qu'ils peuvent motiver la recherche et la poursuite de ceux-ci, car les stimuli deviennent des récompenses en soi (Ehrman et al 1992). Ces stimuli sont si prégnants qu'ils peuvent provoquer l'activation du système de la récompense plus tôt et de façon encore plus robuste que la drogue elle-même (Wise & Kiyatkin 2011). En outre, les stimuli conditionnés peuvent susciter l'envie de consommer la drogue et induire des rechutes et ce malgré une longue période d'abstinence (Ehrman et al 1992, Field & Cox 2008)

iii) La poursuite de récompense conditionnée

Or la dopamine, comme nous l'avons déjà mentionné, joue un rôle dans la cognition, le renforcement, la motivation, l'émotion, l'apprentissage (Palmiter 2008, Wise 2004). Donc on peut supposer que s'il y a un état d'hypersensibilisation dopaminergique, en présence d'une stimulation dopaminergique (telle qu'une injection d'AMPH à dose relativement faible – 0.5 mg/kg), celle-ci pourrait augmenter la valeur incitatrice des renforçateurs présentés et donc la recherche de ceux-ci.

Nous avons utilisé le modèle de poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'AMPH, dont le but est de mettre en évidence un renforcement du pouvoir d'incitation de stimuli associés avec une récompense [voir (Bédard et al 2011, Mead et al 2004, Robbins 1978, Robbins et al 1983)]. Dans ce modèle, on entraîne des animaux à associer l'arrivée de stimuli neutres (son et lumière), avec une récompense primaire (eau). L'apprentissage est donc pavlovien. Une fois que l'association est établie, on mesure la motivation des animaux à poursuivre l'arrivée du son et de la lumière, devenus récompenses secondaires, en donnant aux animaux l'accès à un levier actif et à un levier inactif. L'appui sur le levier actif cause l'apparition du son et

de la lumière. L'appui sur le levier inactif n'entraîne aucune conséquence ; il permet de savoir si l'animal comprend la signification du levier actif et s'il peut le distinguer du levier inactif. Les animaux apprennent en général spontanément à appuyer sur le levier, un élément nouveau qui leur est présenté. L'apprentissage ici est instrumental.

b) Mesurer la réponse locomotrice à l'amphétamine pour sonder le système dopaminergique

Une manière d'explorer l'implication du système dopaminergique est de mesurer la réponse locomotrice potentialisée par une injection d'AMPH (ayant pour but de stimuler le système dopaminergique). Ceci est possible car les circuits limbiques sont en étroite relation avec les circuits moteurs [voir (Mogenson et al 1980)]. Ainsi, si le système dopaminergique de la récompense est hypersensibilisé, on devrait aussi observer une augmentation de la réponse locomotrice.

Le modèle de locomotion induite par l'amphétamine est donc utilisé pour mettre en évidence des effets psychomoteurs induits par les antipsychotiques (Arnt 1995, Ljungberg & Ungerstedt 1985, Wise & Bozarth 1987a)

6) Problématique de l'étude 2

Nous savons que près de 0.7% de la population mondiale souffre de schizophrénie (Saha et al 2005). Or près de 1 patient sur 2 présente des problèmes d'abus de substances ou de toxicomanie (Regier et al 1990). Une hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que les antipsychotiques seraient à l'origine de changements des circuits de la récompense augmentant la propension des schizophrènes à consommer des drogues d'abus (Kosten et al 1996, LeDuc & Mittleman 1995). Or, si ceci est soutenu par des données obtenues avec des traitements aux antipsychotiques typiques, il pourrait en être autrement avec des antipsychotiques atypiques tel l'aripiprazole qui, étant un agoniste dopaminergique partiel, pourrait permettre au système dopaminergique de maintenir un état plus proche de la normale. Il a été observé (Tadokoro et al 2011) qu'en traitement chronique de deux semaines, l'aripiprazole n'induit pas une augmentation de la locomotion potentialisée par l'AMPH, contrairement à un traitement avec

l'antipsychotique typique, halopéridol. De plus l'aripiprazole semble pouvoir renverser l'augmentation de locomotion induite par l'halopéridol, jusqu'à trois semaines après le traitement initial à l'halopéridol. Ainsi, les deux hypothèses que nous avons formulées sont :

Hypothèses de l'étude 2

- 1) L'aripiprazole n'induit pas une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'amphétamine.**
- 2) L'halopéridol induit une augmentation de cet effet qui perdure au moins trois semaines après la fin du traitement antipsychotique**

2^{ème} partie : Matériels et méthodes

Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE

Animaux

34 rats Wistar males (Charles River, Montréal, Canada; 225-250 g) étaient hébergés deux par cage dans un vivarium à climat contrôlé (cycle inversé lumière/obscurité de 12 h, lumières éteintes à 8h00). Les tests se déroulaient dans la phase nocturne du cycle circadien des animaux et étaient approuvés par le Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux de l'Université de Montréal. Sauf si indiqué autrement, les animaux recevaient 25 g/jour de nourriture et un accès *ad libitum* à l'eau. 16 animaux ont été éliminés de l'étude pour les raisons suivantes : 1 est mort avant le début des tests ; 1 avait une paralysie d'une de ses pattes ; 1 a coupé son cathéter ; 2 nécessitaient des réimplantations du cathéter qui étaient infructueuses ; 8 nécessitaient trop de chirurgies correctives (la plaie autour du cathéter ne cicatrisait pas bien) ; 2 n'ont pas passé les critères d'apprentissage de l'auto-administration ; 1 avait un cathéter non fonctionnel.

Drogues/Médicaments

Le chlorhydrate de cocaïne (obtenue chez Medisca Pharmaceutique, Ville St-Laurent, Qc, Canada) était dissout dans du salin stérile 0.9% pour administration intraveineuse. La dose de cocaïne choisie de 0.5 mg/kg était basée sur des études non publiées de notre laboratoire, ainsi que des études précédentes sur le sujet (Wee et al 2007a), démontrant, à cette dose, un effet différentiel sur la prise de cocaïne selon la durée de l'accès à celle-ci (accès limité versus accès prolongé) . La dose était ajustée selon le poids moyen des rats tous les 3-4 jours. Du thiopental (20 mg/kg) (Vetoquinol, Lavaltrie, Qc, Canada), dissout dans de l'eau stérile, était utilisé pour vérifier l'intégrité des cathéters.

Appareillage d'auto-administration

Les tests comportementaux avaient lieu dans des cages opérantes standards (Med Associates, St Albans, VT, États-Unis) comportant un plancher en grille et une litière en brin de scie changée tous les jours. Les cages étaient placées dans des compartiments atténuant le son et munies de ventilateurs qui fournissaient un bruit de fond, ainsi isolant les cages. Chaque cage était équipée d'une pompe d'infusion Razel (PHM-100, Associates, St Albans, VT, États-Unis) munie d'une seringue de 20 ml reliée via un tube microbore en Tygon à un pivot liquide monté sur un bras contrebalancé. Le cathéter du rat était attaché au pivot via un autre tube entouré d'une gaine métallique flexible. La pompe pouvait livrer la solution de cocaïne à la vitesse de 5 s (moteur 3.33 RPM, dans un volume de 146.18 μ l), 90 s (moteur 0.1 RPM, dans un volume de 76.5 μ l) et 10 s (moteur 3.33 RPM, dans un volume de 295.15 μ l). Les volumes délivrés par l'appareillage étaient vérifiés toutes les trois-quatre semaines durant l'étude. Les cages comportaient une lumière qui s'allumait en début de session et s'éteignait en fin de session ainsi qu'un levier actif rétractable et un levier inactif fixe. Les appuis sur les leviers ainsi que le nombre d'infusions reçues étaient enregistrés. Les cages étaient contrôlées par un micro-ordinateur (Intel[®] Core[™] 2DUO CPU E7200) utilisant le logiciel Med-PC version IV.

Entraînement opérant avec de la nourriture

Voir **figure 1** pour une schématisation des étapes de l'étude.

Pour faciliter l'acquisition du comportement d'auto-administration de cocaïne, les animaux ont d'abord appris à appuyer sur un levier afin d'obtenir des boulettes de nourriture à saveur de banane (VWR, Montréal, Qc., Canada). À partir de deux jours avant le début de l'entraînement (qui a commencé 6 jours après leur arrivée) les animaux avaient un accès limité à la nourriture (15 g/jour). Pendant l'entraînement, ils recevaient 10 g/jour de nourriture. Les rats devaient apprendre à appuyer sur un levier pour avoir de petites boulettes de nourriture à saveur de banane selon un programme de renforcement de ratio fixe 1 (RF1) : un appui donne une boulette, accompagnée de l'illumination d'une lampe placée au-dessus du levier. Les appuis

sur le levier inactif n'avaient aucune conséquence. La session se terminait après 100 appuis ou au bout de 30 mins. Les animaux avaient deux sessions d'entraînement (une par jour). Ceux qui avaient moins de 10 appuis recevaient une session plus longue et restaient toute la nuit. La session se terminait au bout de 300 appuis sur le levier.

Implantation de cathéters intra jugulaires

9 jours après l'arrivée des animaux, ceux-ci étaient implantés avec des cathéters intra-jugulaires comme décrit précédemment (Crombag et al 1996, Samaha et al 2002) avec quelques modifications. Les cathéters étaient faits de tube en silastic [diamètre intérieur (DI)= 0.51 mm, diamètre extérieur (DE)= 0.94 mm] (Dow Corning, cat # 508-002), de tube rétrécissant (I.D. initial 1.17mm; Newark Canada, Pointe Claire, Qc., Canada) et un port d'accès comportant une canule 22GA (GA : « gauge », jauge; HRS Scientific, Montréal, Qc., Canada) en acier inoxydable insérée dans un embout de pipette biseauté, fixés à un morceau de treillis en polypropylène (mesh; Bard, Oakville, Ont., Canada) à l'aide de ciment dentaire. Les cathéters comportaient deux petites bulles de silicone à l'extrémité biseautée du tube en silastic pour permettre l'encrage à la veine jugulaire et au muscle thoracique. L'implantation était pratiquée sous anesthésie à l'isoflurane (5% pour l'induction et 1.5-2 % pour le maintien). Les rats recevaient en début de chirurgie 0.3 ml de Derapen intra-musculaire (antibiotique à la pénicilline, 300 mg/ml, CDMV, St-Hyacinthe, Qc., Canada) et 0.03 ml de Carprofen (Rymadyl) s.c. (anti-inflammatoire, 50 mg/ml – préparation commerciale, CDMV, St-Hyacinthe, Qc., Canada). Pour chaque animal le port du cathéter était fixé sur la région dorsale du rat. Pour minimiser l'incidence de ports sortant de la peau pendant l'étude, deux incisions étaient pratiquées : une plus petite, au niveau des omoplates, juste assez large pour permettre à la canule de sortir et une plus grande, quelques centimètres plus bas, pour introduire le port avec le treillis. La partie en silicone était introduite dans la veine jugulaire droite ou gauche. À partir du jour de test et pour le restant de l'étude, les cathéters étaient rincés tous les jours avec 0.1 ml de solution stérile de salin 0.9 % et tous les deux jours avec 0.1 ml de solution stérile de salin 0.9 % contenant 0.2 mg/ml d'héparine (Sigma, Oakville, Ont., Canada) et 2

mg/ml de Baytril (20 µl d'une solution commerciale de 100 mg/ml, CDMV, St-Hyacinthe, Qc., Canada) pour éviter l'occlusion et l'accumulation microbienne dans les cathéters. Les animaux ont reçu 35 g de nourriture la veille de la chirurgie et suite à celle-ci. Pour le reste de l'étude ils recevaient 25 g/jour et avaient de l'eau ad libitum. Les animaux avaient entre 4 et 7 jours de récupération avant le début des tests.

L'intégrité des cathéters était vérifiée avec du thiopental i.v. (20 mg/kg) au 4^{ème} jour de sevrage, puis après le test de RP (Ratio Progressif; voir *Procédures d'auto-administration* pour plus de détails), à 10 s ainsi qu'au 4^{ème} jour à 5 s ou 90 s sous RP. Les animaux qui ne devenaient pas ataxiques en 5 s étaient exclus de l'étude.

Procédures d'auto-administration

Apprentissage du comportement d'auto-administration de la cocaïne : Les procédures étaient telles que décrites dans l'étude de Wakabayashi et al (2010) , avec quelques modifications. Après avoir récupéré de la chirurgie, les rats pouvaient appuyer sur un levier (actif) afin d'obtenir une injection de cocaïne (0.5 mg/kg/injection), sous RF1, 1 heure par jour. Les appuis sur le levier actif menaient à une infusion de cocaïne, accompagnée de l'illumination d'une lampe placée au-dessus du levier. Les appuis sur le levier inactif n'avaient aucune conséquence. Chaque injection de cocaïne était livrée en 5 s et était suivie d'un temps mort de 45 s pendant lequel les appuis sur les deux leviers étaient enregistrés mais n'avaient aucune conséquence programmée. Lorsque les rats atteignaient un taux de réponse stable pendant deux jours ils passaient à la prochaine étape. Un taux de réponse stable était défini comme comprenant : a) un nombre d'appuis sur le levier actif deux fois plus grand que celui sur le levier inactif et b) l'obtention de ≥ 2 injections de cocaïne/session, et ce pendant deux sessions consécutives. Lorsque ces critères étaient satisfaits, les animaux passaient à un programme de renforcement de ratio RF2 (deux appuis sur le levier actif pour avoir une infusion) avec un temps mort de 45 s, ensuite de 65 s, et enfin, de 85 s.

Auto-administration en accès limité (1h) : Suite à l'entraînement, les animaux étaient séparés en deux groupes de façon à ce que la moyenne d'infusions prises dans les deux derniers jours d'entraînement soit équivalente entre les groupes. Un premier groupe continuait à recevoir chaque injection de cocaïne en 5 s (n=8), et un deuxième groupe recevait chaque injection en 90 s (n=10). Ces vitesses se trouvent dans l'empan de vitesses qui influencent l'effet subjectif de la cocaïne chez les humains (Abreu et al 2001). De plus ce sont des vitesses utilisées dans d'autres études d'auto-administration chez le rat (Wakabayashi et al 2010). Suite à chaque injection, le groupe 5 s avait un temps mort de 85 s mais le groupe 90 s n'avait pas de temps mort. Ceci faisait en sorte que tous les animaux ne pouvaient prendre qu'une infusion toutes les 90 s. Les animaux s'auto-administraient à leurs vitesses d'administration assignées sous RF2, pendant trois sessions de 1 h/jour.

Auto-administration en accès prolongé (6h) : Les deux groupes ont continué à s'auto-administrer de la cocaïne dans les mêmes conditions que celles décrites dans la section précédente, pour 12 sessions additionnelles. Cependant, la durée des sessions était prolongée à 6h/jour.

Sevrage : Pendant 4 jours les rats sont restés au repos dans leurs cages d'hébergement, sans accès à la cocaïne.

Auto-administration de cocaïne sous ratio progressif (RP) : Les animaux des deux groupes pouvaient s'auto-administrer de la cocaïne sous un programme de renforcement à ratio progressif (RP) dans lequel le nombre d'appuis pour avoir chaque injection successive augmentait exponentiellement en suivant la progression suivante : 1, 2, 4, 5, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 219, 268, 328, 402, 492, 603.

La formule était :

$$\text{Ratio (arrondi au nombre entier le plus proche)} = \lceil 5e^{(\text{numéro de l'injection} \times 0.2)} \rceil - 5$$

(Richardson & Roberts 1996). Sous RP, le point de rupture est défini comme le nombre d'appuis effectué pour obtenir la dernière infusion avant que l'animal

n'abandonne et cesse de s'auto-administrer. Le point de rupture est un indice de la motivation à se procurer la drogue (Richardson & Roberts 1996). Chaque injection de cocaïne était livrée en 10 s et était suivie d'un temps mort de 80 s. La session se terminait lorsqu'une heure s'écoulait sans injection ou après un maximum de 5 heures de test. Les animaux ont eu 8 sessions au total.

Le nombre d'appuis sur chacun des deux leviers ainsi que le nombre d'infusions, et les points de rupture atteints, étaient enregistrés. Nous n'avons observé aucune différence significative entre les deux groupes quant au point de rupture (voir Résultats). Donc nous avons décidé de les tester sous RP à leur vitesse initiale respective (i.e., 5 s avec un temps mort de 85 s ou 90 s sans temps mort), pendant 5 sessions.

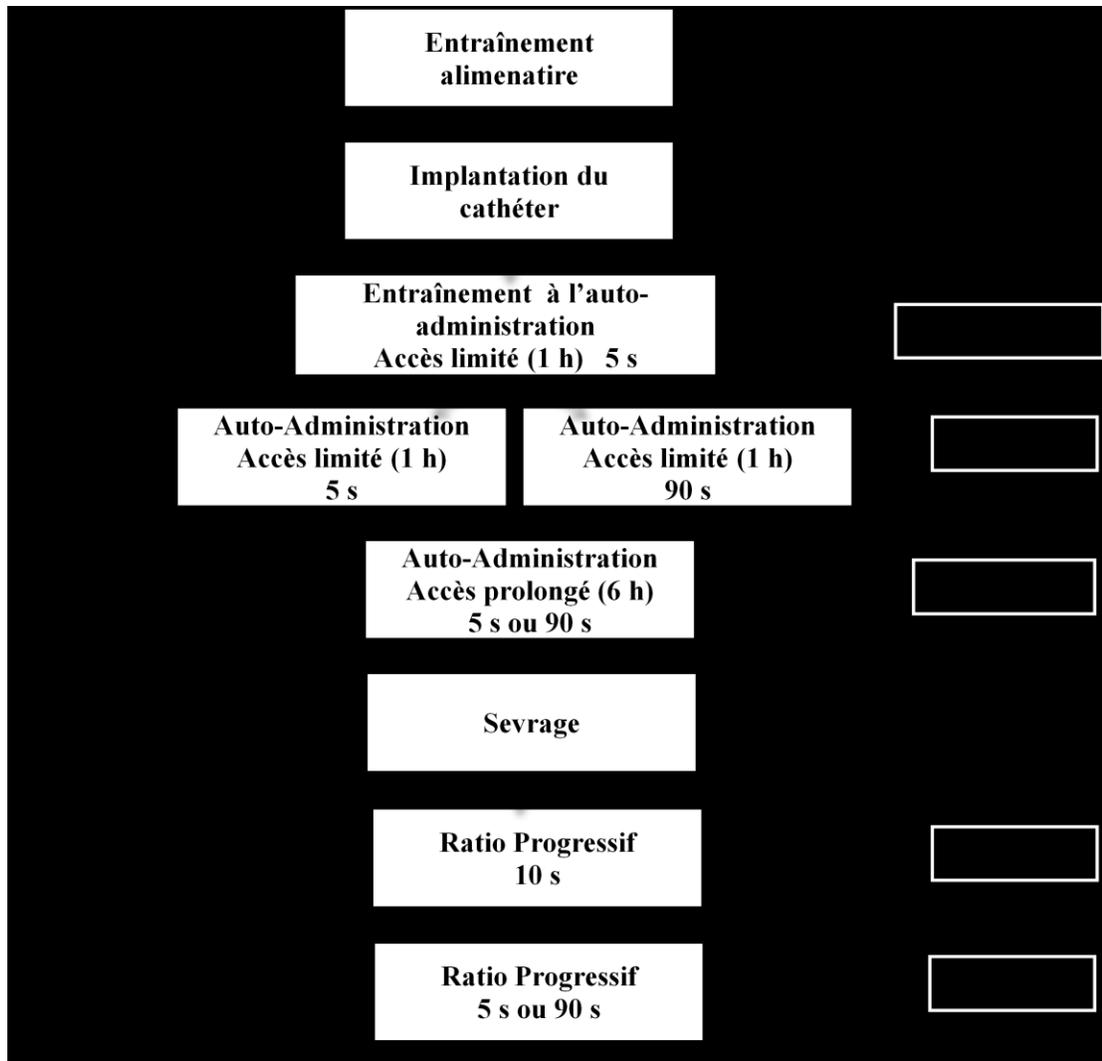


Figure 1: Étapes de l'étude 1.

s = seconde

h = heure

Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPÉRIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE

L'étude 2 était divisée en deux sous-études qui étaient presque identiques mais décalées de trois semaines. Dans la première étude, les tests de récompense conditionnée et de locomotion (post traitement) étaient faits environ une semaine après la fin des traitements (groupe « 1 sem. post Tx ») alors que les tests de la deuxième étude étaient faits trois semaines post traitement (groupe « 3 sem. post Tx »).

Étude 2.1

Le but de la première étude était de savoir si les traitements à l'aripiprazole ou à l'halopéridol allaient mener à une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'amphétamine.

Animaux

42 rats Sprague-Dawley males (Charles River, Montréal, Canada; 200-225 g) étaient hébergés deux par cage dans un vivarium à climat contrôlé (cycle inversé lumière/obscurité de 12 h, lumières éteintes à 8h00). Les animaux avaient de la nourriture *ad libitum* et un accès limité à l'eau (2 h/jour) sauf si indiqué autrement. Les tests comportementaux se déroulaient dans la phase nocturne du cycle circadien des animaux et étaient approuvés par le Comité de déontologie de l'expérimentation sur les animaux de l'Université de Montréal. 6 animaux ont été éliminés pendant l'étude : 1 est décédé pendant le traitement antipsychotique (probablement dû à une défaillance rénale) et 5 ont été éliminés car ils ne répondaient pas aux critères de tests de poursuite de récompense conditionnée (i.e. ils faisaient 4 appuis ou moins sur le levier actif).

Drogues

L'aripiprazole (1.0 mg/kg, TRC, Toronto, Ont., Canada) était dissout dans une solution véhicule 30% DMF (Dyméthylformamide, gracieuseté du laboratoire de Dr. Pierre-Paul Rompré)/1.111% acide acétique/salin; pH ajusté à 5, avec du NaOH). L'halopéridol (HAL; 0.5 mg/kg; Sabex, Boucherville, Qc., Canada) était dissout soit dans le véhicule DMF/acide acétique/salin, soit dans un véhicule de 0.5% acide acétique glaciale/eau (pH ajusté à 5 avec du NaOH). Le sulfate D-amphétamine (AMPH, Sigma-Aldrich, Dorset, Royaume-Uni) était dissout dans une solution stérile de salin 0.9%.

Les doses des antipsychotiques étaient choisies de façon à obtenir des taux cliniquement pertinents d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 du striatum. Il est généralement accepté que les antipsychotiques typiques ont une fenêtre thérapeutique d'action qui se situe entre 65% et 80%, au-delà de laquelle on commence à observer une incidence accrue d'effets extrapyramidaux. (Farde et al 1992, Kapur et al 2000, Kapur et al 1999).

La dose d'halopéridol choisie (0.5 mg/kg) correspond à une occupation de 73% (± 14 S.D.) des récepteurs dopaminergiques D2 lorsque administrée avec une mini-pompe (données non publiées).

La dose d'aripiprazole utilisée (1.0 mg/kg) était choisie car elle produit une occupation de 88% (\pm SD 8.13) des récepteurs dopaminergiques D2 (Dr Samaha, données non publiées). Cette occupation est pertinente cliniquement. En effet, il a été démontré que des doses de 10-30 mg/jour sont efficaces et bien tolérées chez les patients (Kane et al 2002, Kasper et al 2003, Lee et al 2010) et correspondent à une occupation des récepteurs D2 $>80\%$ et allant même au-delà de 90% (Yokoi et al 2002).

La demi-vie des antipsychotiques chez les rongeurs est beaucoup plus courte que chez l'humain [1.5 h vs 12-36 h pour l'halopéridol (Cheng & Paalzow 1992, Kudo & Ishizaki 1999)] et 1.9-2.2 h vs 47-68 h pour l'aripiprazole (Mallikaarjun et al 2004, Shimokawa et al 2005). Or, dans plusieurs études on voit des administrations

journalières d'antipsychotiques par les expérimentateurs, ce qui produit inévitablement des baisses des taux plasmatiques (Kapur et al 2003), contrairement à ce qui est vu chez l'humain. En effet, étant donné la longue demi-vie des antipsychotiques chez ce dernier, les taux restent relativement stables entre les doses, ce qui correspond à un traitement quasi-continu. Ainsi, pour mieux reproduire ce traitement quasi-continu en clinique, nous avons administré les antipsychotiques de façon continue à l'aide de mini-pompes. Chez le rat, l'administration des antipsychotiques par mini-pompe produit une occupation élevée et constante des récepteurs D2 du striatum (Kapur et al 2003, Samaha et al 2007).

Chirurgies :

Les rats étaient implantés avec des mini-pompes osmotiques Alzet, modèle 2ML2 (Durect, Cupertino, CA, États-Unis) sous isoflurane (5% pour l'induction et 1.5-2.0% pour le maintien de l'anesthésie). Le traitement a duré 14 jours. Les rats avaient de l'eau et de la nourriture *ad libitum* pendant toute la durée du traitement. Les animaux VEH (Sham) ont reçu une incision fermée avec des agrafes (chirurgie fictive). Afin d'éviter que le véhicule 30% DMF/1.111% acide acétique/salin ne cause d'éventuelle nécrose, une fois implantées, les mini-pompes étaient légèrement déplacées d'un côté ou de l'autre du dos de l'animal par l'expérimentateur, pour tous les animaux, une fois par jour pour la durée du traitement.

Appareillage

Les tests comportementaux avaient lieu dans des cages opérantes standards (Med Associates, St-Albans, VA, États-Unis) comme décrit pour l'étude précédente. Les cages comportaient un distributeur d'eau et un réceptacle où était livrée l'eau. Au-dessus de chaque levier se trouvait une lumière stimulus. L'illumination des lumières stimuli (pendant 5 secondes) était suivie d'un ton émis par un sonalert (2900 Hz, approximativement 85 dB, pendant les 500 dernières secondes). L'activité locomotrice était mesurée dans des cages transparentes en Pléxiglas comme décrite dans l'étude de Samaha et collaborateurs (Samaha et al 2007).

Groupes

La séparation des groupes est indiquée dans le **tableau 1** indiquant les « n » finaux. L'étude comportait quatre groupes (les « n » ici indiqués sont les « n » initiaux) : groupe véhicule (sham) qui n'a reçu aucun traitement (VEH Sham), n=14; groupe aripiprazole (ARI, 1 mg/kg/j) dissout dans une solution véhicule 30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique /salin n=14; groupe halopéridol dissout dans une solution véhicule 0.5% acide acétique/eau [HAL AA, 0.5 mg/kg/j; véhicule tel qu'utilisé précédemment (Bédard et al 2011, Samaha et al 2008a)], n=7; groupe halopéridol dissout dans 30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique /salin (HAL DMF, 0.5 mg/kg/j), n=7.

1 sem. post Tx n=36		3 sem. post Tx n=27	
n=12	VÉHICULE •VEH Sham	VÉHICULE	n=4
		•VEH DMF:	n=3
n=7	HALOPÉRIDOL (0.5 mg/kg)		n=5
n=4	•HAL AA		
	•HAL DMF		n=6
n=13	ARIPIPRAZOLE (1mg/kg)		n=9
	•ARI		

Table 1: Groupes expérimentaux de l'étude 2.

VEH = véhicule; HAL = halopéridol; ARI = aripiprazole; DMF = véhicule 30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin ; AA = véhicule 0.5% acide acétique /eau.

Procédures

Les procédures sont illustrées dans la **figure 2**. À partir de trois jours avant le début des expériences et jusqu'à leur fin (sauf si indiqué autrement), les animaux avaient un accès limité à l'eau (2 h/jour).

Conditionnement pavlovien : Les animaux ont reçu 10 à 11 jours de conditionnement. Les sessions duraient environ 40 mins. Les animaux étaient entraînés à associer l'apparition (pseudo aléatoire - ratio aléatoire 2) de 0.1 ml d'eau (Stimulus inconditionnel, SI) avec les stimuli son/lumière (Stimuli conditionnel, SC) comme décrit précédemment (Bédard et al 2011, Fletcher 1995). Nous enregistrions les entrées du museau des rats dans le réceptacle (où était livrée l'eau) pendant l'apparition des stimuli conditionnés (SRC – Stimulus de Récompense Conditionnée) et les entrées 5 s avant leur apparition (PSRC, Pre-SRC; mesure de l'entrée aléatoire du museau des rats dans le réceptacle). Le ratio de ces deux mesures (SRC/PSRC) nous indiquait si les animaux avaient fait une bonne association entre l'apparition de la lumière et le son, avec l'apparition de l'eau (critère : ratio ≥ 3). Plus le ratio était grand, plus leur performance était considérée comme bonne. Les animaux étaient ensuite séparés dans les groupes mentionnés, en se basant sur la performance des rats, de façon à avoir des ratios avec des moyennes et écarts types similaires dans chaque groupe. Ils ont alors reçu le traitement antipsychotique pendant 14 jours. Pour tester l'intégrité des antipsychotiques dans les mini-pompes pendant le traitement, les animaux ont eu deux tests de locomotion (activité basale) aux jours 3 et 12 du traitement. Nous nous attendions à voir une diminution de l'activité locomotrice chez les groupes traités à l'halopéridol (HAL AA et HAL DMF) et à l'aripiprazole (ARI), en nous appuyant sur d'études récentes (Bédard et al 2011, Tadokoro et al 2011). Étant donné que nous n'avons pas obtenu les résultats escomptés, nous avons aussi effectué un test de locomotion à l'amphétamine pendant le traitement (jours 7 et 8). Suite à cela, les animaux ont été réentraînés (rappel de conditionnement pavlovien) de un à deux jours, selon la performance (dans ce cas ils avaient un jour de réentraînement parce que leurs ratios étaient suffisamment élevés, i.e. la majorité des animaux avaient des ratios >3), suivi de deux sessions d'entraînement au levier. Lors de celles-ci, les animaux devaient appuyer sur un levier dit actif, qui menait à l'apparition des stimuli lumière/son (CS), maintenant des récompenses conditionnées, selon un ratio aléatoire 2 (i.e. en moyenne, les stimuli apparaissent tous les deux appuis). L'appui sur le levier inactif était enregistré mais n'avait aucune réponse

programmée. Il n'y avait pas d'eau livrée pendant ces sessions, qui se terminaient au bout de 10 appuis, jusqu'à un maximum de 40 mins dans les cages.

Poursuite de récompense conditionnée : Les rats avaient ensuite deux sessions de test de récompense conditionnée qui se déroulaient de la même manière que les entraînements au levier mais sans limite d'appuis (et se terminaient au bout de 40 mins). Les rats étaient d'abord testés en étant injectés avec du salin s.c (1 ml/kg) immédiatement avant l'expérience. Les animaux ayant 4 appuis ou moins sur le levier actif étaient éliminés de l'étude. Le lendemain (jour 6 post Tx) ils étaient injectés avec de l'AMPH s.c. (0.5 mg/kg). Nous nous attendions à trouver une augmentation de la réponse de poursuite de récompense chez les animaux traités à l'halopéridol (HAL AA et HAL DMF) en nous basant sur les données de Bédard et al (2011). Le test à l'amphétamine ne nous ayant pas donné les résultats escomptés, nous avons refait le test (à l'AMPH) deux jours plus tard (jour 8 post Tx).

Réponse locomotrice à l'amphétamine : Un jour après le deuxième test de récompense conditionnée à l'AMPH, la réponse locomotrice induite par une injection d'AMPH s.c. (1.5mg/kg) était évaluée.

Cinq jours plus tard (jour 14 post Tx), nous avons effectué un nouveau test de poursuite de récompense en réponse à l'AMPH (Il a été précédé par un réentraînement de conditionnement pavlovien).

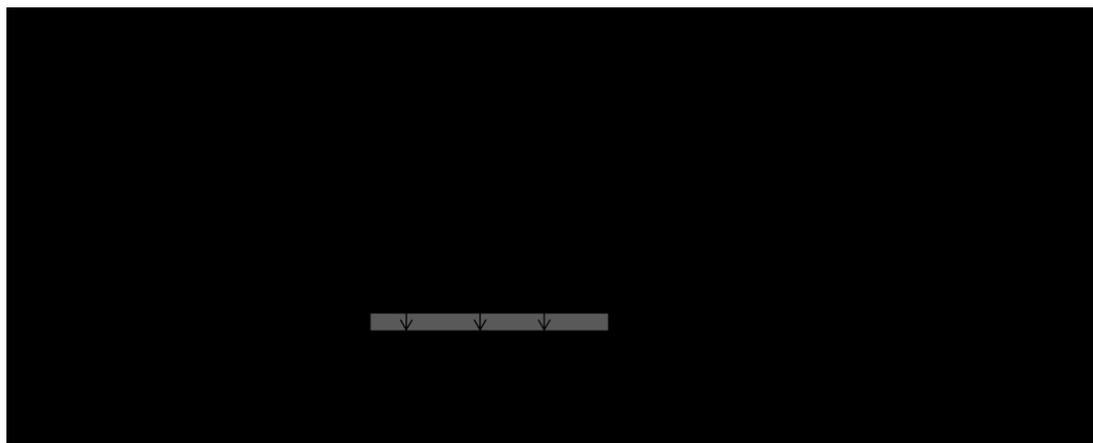


Figure 2: Étapes de l'étude 2.1- groupe 1 semaine post traitement antipsychotique (« 1 sem. post Tx »).

Étude 2.2

Le but de la deuxième étude était de savoir si l'effet d'augmentation de poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'amphétamine [tel qu'observé précédemment (Bédard et al 2011, Tadokoro et al 2011)], perdurerait au moins trois semaines après la fin du traitement antipsychotique à l'halopéridol et à l'aripiprazole. À cet effet, les tests de récompense conditionnée et de locomotion (post traitement) de l'étude 2.2 ont été effectués trois semaines après la fin du traitement.

Animaux

Comme précédemment, 42 rats Sprague-Dawley males (Charles River, Montréal, Canada; 200-225 g) étaient hébergés deux par cage dans un vivarium à climat contrôlé avec nourriture *ad libitum* et un accès limité à l'eau (2 h/jour). 15 animaux ont été éliminés pendant l'étude : 4 ont été éliminés car ils ne répondaient pas critères de tests de poursuite de récompense conditionnée (i.e. ils faisaient 4 appuis ou moins sur le levier actif) ; 11 animaux ont été éliminés suite à une erreur technique (ils ont été testés sous les mauvaises conditions).

Chirurgies

Les animaux étaient opérés comme précédemment sauf pour les animaux témoins : la moitié des animaux ont reçu une chirurgie fictive (VEH Sham; n=7) et l'autre moitié étaient implantés avec des mini-pompes contenant la solution véhicule DMF (VEH DMF, n=7). Les animaux avaient de l'eau *ad libitum*.

Groupes

La séparation des groupes est indiquée dans le **tableau 1** indiquant les « n » finaux. L'étude comportait cinq groupes (les « n » ici indiqués sont les « n » initiaux) : groupe (VEH Sham, sans traitement), n=7; groupe VEH DMF : les animaux n'avaient pas de traitement antipsychotique mais étaient implantés avec des mini-pompes contenant du véhicule DMF, n=7; groupe aripiprazole (ARI, 1mg/kg/j) dissout dans du véhicule DMF, n=14; groupe halopéridol dissout dans du véhicule AA (HAL AA, 0.5 mg/kg/j),

n=7; groupe halopéridol dissout dans du véhicule DMF (HAL DMF, 0.5 mg/kg/j), n=7.

Procédures

Les procédures sont illustrées dans la **figure 3**. À partir de trois jours avant le début des expériences et jusqu'à la fin des expériences, les animaux avaient un accès limité à l'eau (2 h/jour). Cependant ils avaient un accès *ad libitum* depuis le début du traitement antipsychotique jusqu'à 2 jours avant le rappel de conditionnement pavlovien.

Conditionnement pavlovien : Comme précédemment, les animaux ont reçu 10 à 11 jours de conditionnement selon leur ratio SRC/PSRC. Ils ont alors reçu le traitement antipsychotique pendant 14 jours. Comme dans l'étude 2.1, les animaux ont subi des tests de locomotion (activité basale) aux jours 3 et 12 ainsi qu'un test de locomotion en réponse à l'amphétamine aux jours 7 et 8. Les animaux étaient alors laissés au repos dans leurs cages pendant 15 jours, où ils avaient un accès *ad libitum* à l'eau. Puis, deux jours avant le début du réentraînement, jusqu'à la fin des expériences, leur accès à l'eau était limité (2 h/jour). Les animaux ont reçu un réentraînement de conditionnement pavlovien de un à deux jours, selon la performance (dans ce cas ils avaient deux jours car leurs ratios n'étaient pas considérés comme suffisamment bons, i.e. beaucoup animaux avaient des ratios <3), suivi de deux sessions d'entraînement au levier.

Poursuite de récompense conditionnée : Tel que décrit précédemment, à la différence que le test à l'AMPH était effectué une seule fois (jour 23 post Tx).

Réponse locomotrice à l'amphétamine : Un jour après le test de récompense conditionnée à l'AMPH (jour 24 post Tx), la réponse locomotrice induite par une injection d'AMPH s.c. (1.5mg/kg) était évaluée.

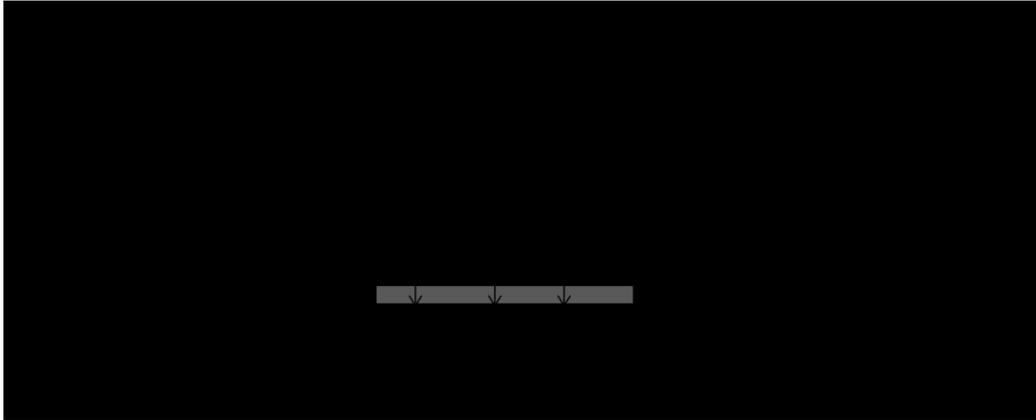


Figure 3: Étapes de l'étude 2 - groupe 3 semaines post traitement antipsychotique (« 3 sem. post Tx »).

3ème Partie : Résultats

Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE

Les analyses ont été effectuées avec le programme statistique Prism 5.0. Les données des sessions d'apprentissage de l'auto-administration et de l'auto-administration en accès limité ont été analysées avec des tests de t bilatéraux. Les données de l'auto-administration en accès prolongé et en ratio progressif ont été analysées avec des analyses factorielles mixtes (ANOVA à deux facteurs-traitement et temps- avec mesures répétées). Les données obtenues durant les sessions d'accès prolongé sont présentées et analysées en blocs de deux sessions (i.e. il y avait 12 sessions, donc 6 blocs).

Apprentissage du comportement d'auto-administration de la cocaïne

Les animaux ont appris à s'auto-administrer de la cocaïne (0.5 mg/kg en 5 s) lors de sessions d'une heure par jour. Le temps mort (pendant lequel ils ne pouvaient pas recevoir de nouvelle infusion) était progressivement augmenté de 45 s à 85 s. La **figure 4** nous montre qu'ils ont passé en moyenne 2 à 3 jours par étape. Les groupes présentés sont ceux qui ont été établis suite à cet entraînement où tous les animaux recevaient la cocaïne en 5 s. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

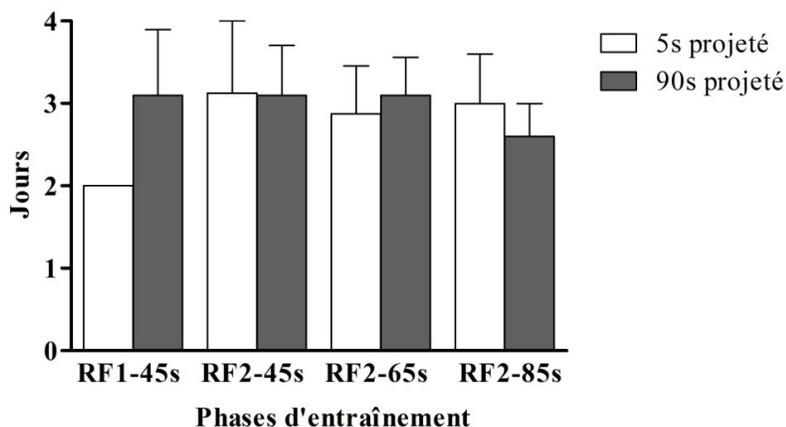


Figure 4: Phases de l'apprentissage du comportement d'auto-administration de cocaïne (entraînement).

Les animaux passent en moyenne 2 à 3 jours par phase d'entraînement (RF=Ratio Fixe ; les animaux passent progressivement d'un temps mort de 45 s à 85 s ; s=secondes). Ici les animaux n'ont pas encore été divisés. Ce sont les groupes projetés.

Auto-administration en accès limité (1 h) :

Suite à l'entraînement, les animaux ont été séparés en deux groupes. Un groupe pouvait s'auto-administrer la cocaïne à la vitesse d'infusion de 5 s avec un temps mort de 85 s ; on l'appellera le groupe «5 s ». L'autre groupe pouvait s'auto-administrer à 90 s et n'avait pas de temps mort ; on l'appellera le groupe « 90 s ». Les animaux des deux groupes ont alors été évalués lors de 3 sessions à leurs vitesses respectives, à raison d'une heure par jour. On voit dans la **figure 5a** que les animaux du groupe 5 s prenaient plus d'infusions que les animaux du groupe 90 s (test de t non pairé bilatéral : $t(16) = 2.526$, $p = 0.0225$). Les animaux comprenaient donc bien la différence entre le levier actif vs. inactif (**figure 5b et 5c**) pour le groupe 5 s : ils faisaient plus d'appuis sur le levier actif que sur l'inactif (test de t pairé bilatéral : $t(7) = 6.502$, $p = 0.0003$). Dans le groupe 90 s, un animal a satisfaisait aux critères mais faisait beaucoup plus d'appuis inactifs que les autres rats. Ainsi, en mettant ensemble les données aucune différence significative n'a été observée entre les appuis actifs et inactifs pour le groupe 90 s (test de t non pairé bilatéral $t(9) = 0.7064$, $p = 0.4978$).

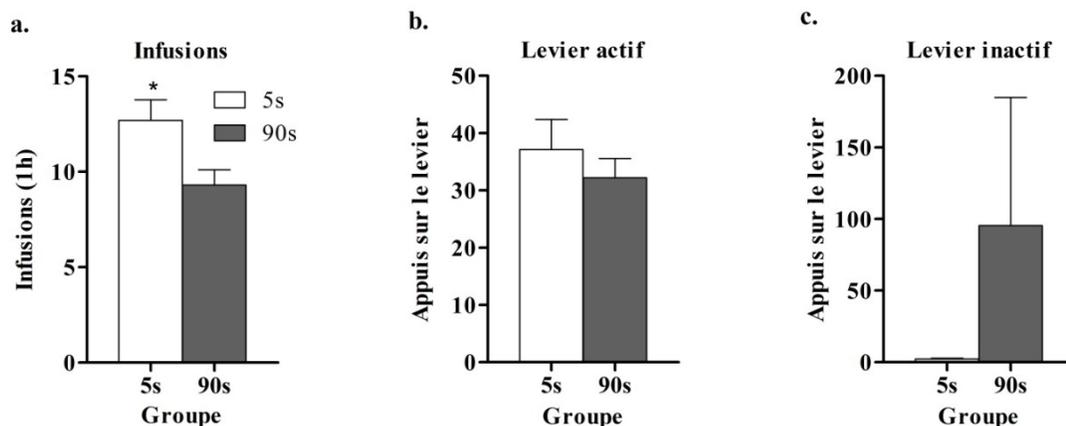


Figure 5: Auto-administration en accès limité (1 h).

a. Nombre d'infusions que les animaux se sont auto-administrés en accès limité. **b.** Appuis sur le levier actif. **c.** Appuis sur le levier inactif. On voit que les animaux s'étant administré de la cocaïne à une vitesse d'infusion rapide (5 s, n=8) prennent plus d'infusions de cocaïne (comparés au groupe 90 s, n=10) lors d'un accès limité. Les animaux distinguent bien la différence entre les appuis actifs et inactifs pour le groupe 5 s, mais pas pour le groupe 90 s. *p<0.05

Auto-administration en accès prolongé (6 h) :

Nous avons par la suite permis aux animaux de s'auto-administrer pendant de plus longues périodes de temps (6 heures/ jour). Les animaux du groupe 5 s prenaient plus de cocaïne que le groupe 90 s, dès la première heure d'accès prolongé (**figure 6** ; effet de groupe sur les 6 blocs : $F(1,16)= 5.942$; $p= 0.0268$). De plus, la consommation totale (durant les 6 h, **figure 7**) augmentait dans les deux groupes par rapport à la consommation en accès limité (premier point du graphique : ShA pour Short Access; effet de temps (ShA vs 1^{er} bloc): $F(1,16)= 223.5$; $p<0.0001$) et augmentait plus dans le groupe 5 s que dans le groupe 90 s (effet d'interaction (ShA vs 1^{er} bloc): $F(1,16)= 12.45$; $p= 0.0028$). En accès prolongé, la consommation du groupe 5 s passe de 76.44 infusions (\pm ETM (Erreur type de la moyenne) 6.97 ; moyenne des deux premières sessions) à 86.38 infusions (\pm ETM 5.93 ; moyenne des deux dernières sessions) et celle du groupe 90 s passe de 48.70 (\pm ETM 4.20 ; moyenne des deux premières

sessions) à 69.45 (\pm ETM 6.82 ; moyenne des deux dernières sessions). La consommation totale (pendant les 6 heures) du groupe 5 s était significativement plus grande que celle du groupe 90 s, pendant les 12 sessions (sur les 6 blocs, effet de groupe : $F(1,16)= 6.575$; $p= 0.0208$).

Auto-administration de cocaïne sous ratio progressif (RP)

Nous avons testé la motivation des animaux à s'auto-administrer de la cocaïne sous ratio progressif (RP), à une vitesse différente de celle à laquelle ils s'étaient auto-administrés préalablement : 10 s (même vitesse pour les deux groupes), lors de sessions qui duraient un maximum de 5 heures (**figure 8a**). Contrairement à nos attentes, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes ($F(1,16)= 0.1394$; $p= 0.6247$). Nous avons tenté de les différencier en les remettant à leurs vitesses initiales (5 s et 90 s respectivement, **figure 8b**). Cependant, nous n'avons pu observer de différences dans ces conditions ($F(1,16)= 1.326$; $p= 0.2664$).

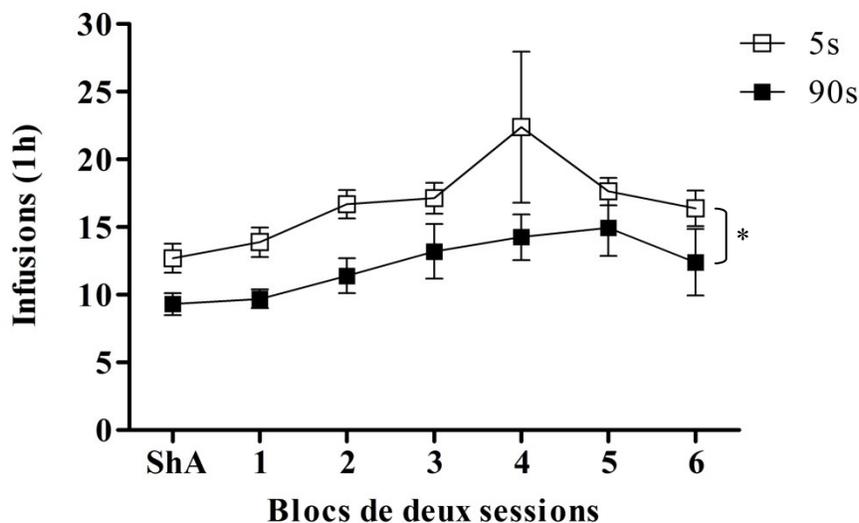


Figure 6: Nombre d'infusions prises dans la première heure lors de sessions prolongées.

Les animaux s'étant administrés de la cocaïne à une vitesse d'infusion rapide (5 s, n=8) consomment plus (comparés au groupe 90 s, n=10) lors de la première heure d'accès prolongé à la drogue. ShA, Short Access (accès limité). Les données sont présentées par blocs de deux sessions. * $p < 0.05$

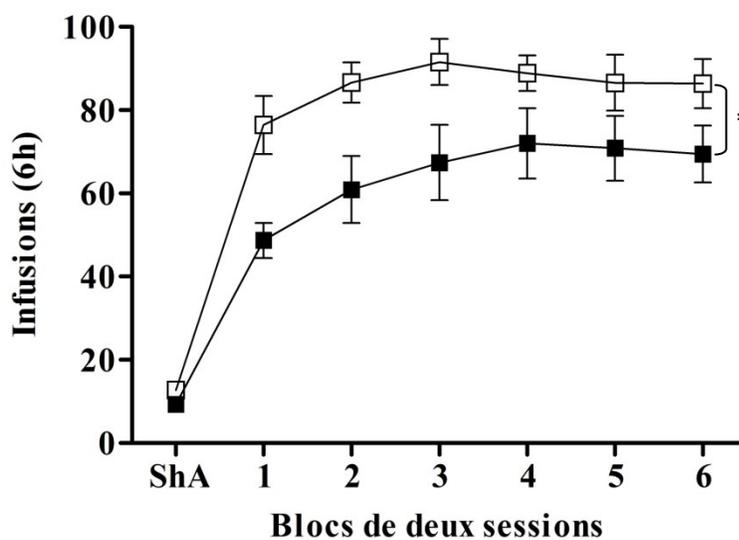


Figure 7: Nombre d'infusions totales (prises en 6 heures) lors de sessions prolongées.

Les animaux s'étant administrés de la cocaïne à une vitesse d'infusion rapide (5 s, n=8) augmentent leur consommation totale (comparés au groupe 90 s, n=10) lors d'un accès prolongé à la drogue (6h). ShA, Short Access (accès limité). Les données sont présentées par blocs de deux sessions. * $p < 0.05$

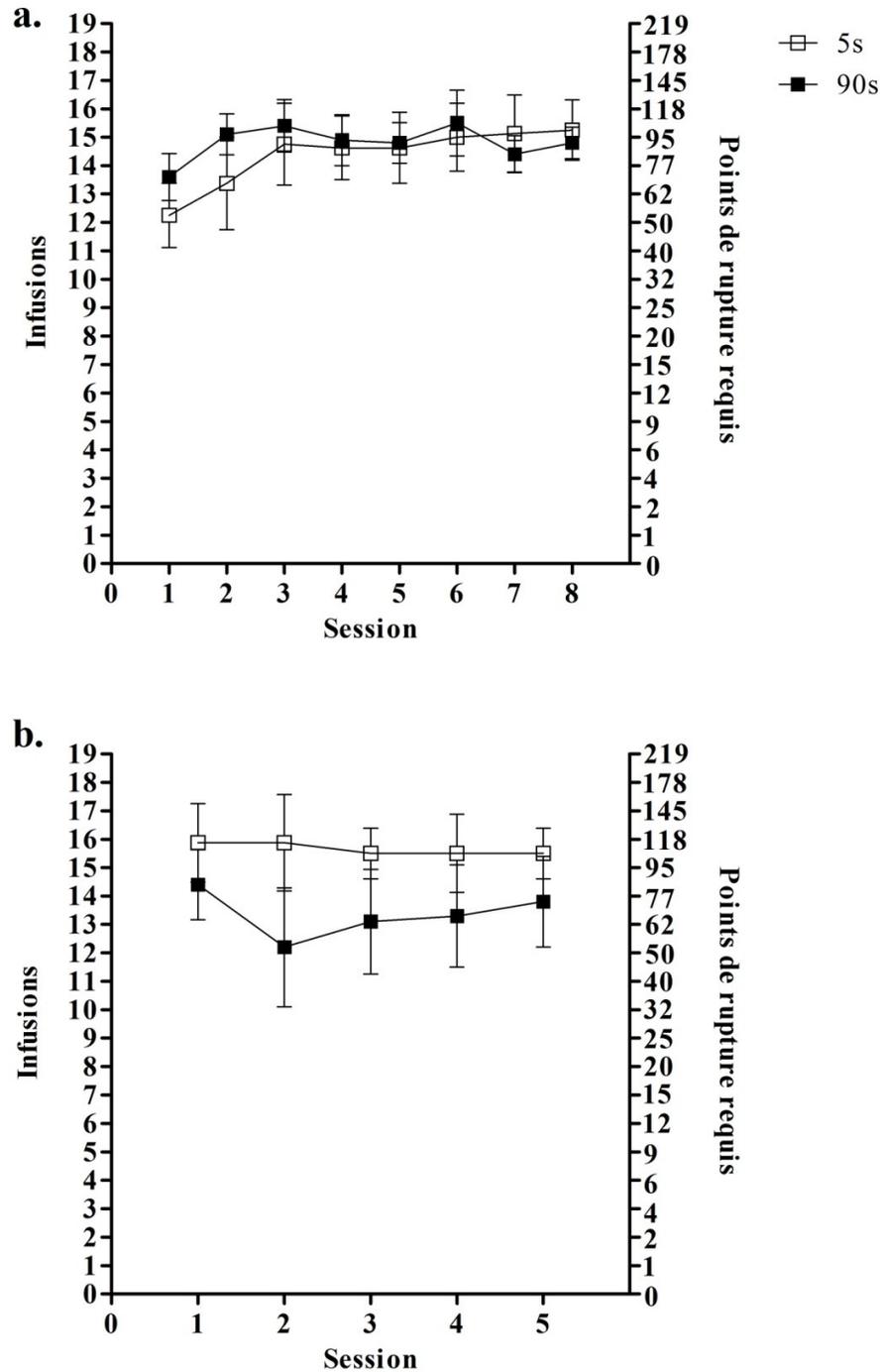


Figure 8: Nombre d'infusions de cocaïne prises sous ratio progressif.

Des animaux s'étant préalablement auto-administrés de la cocaïne à une vitesse rapide (5 s, n=8) ou plus lente (90 s, n=10) sous ratio fixe s'auto-administrent des quantités comparables de la drogue sous ratio progressif. **a.** Auto-administration à 10 s ; **b.** Auto-administration à vitesses initiales respectives : 5 s ou 90 s. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, ni à la vitesse de 10 s ni à leurs vitesses initiales.

Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPÉRIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE

Toutes les analyses étaient effectuées avec le programme statistique Prism 5.0 et SPSS 19. Les ratios SRC/PSRC durant le conditionnement Pavlovien étaient analysés avec des analyses factorielles mixtes (facteurs : traitement et temps). La locomotion était analysée avec des analyses factorielles mixtes (facteurs : traitement et temps). Les ratios SRC/PSRC durant le test de rappel de conditionnement Pavlovien étaient analysés avec des analyses factorielles. Les données des tests de poursuite de récompense conditionnée étaient analysés avec des analyses factorielles à trois facteurs (Lever : actif ou inactif, Injection : SAL vs AMPH ; et Groupe (traitement), suivi de test de Bonferroni pour analyser les effets simples si une interaction entre les trois facteurs était présente. L'effet inter-groupe AMPH vs SAL sur les appuis sur le levier était analysé avec des tests de t pairés bilatéraux.

Étude 2.1

Conditionnement pavlovien

Les animaux (assoiffés) étaient d'abord entraînés à associer les stimuli lumière/son (Stimuli Conditionnels, SC) avec l'apparition de l'eau (Stimulus Inconditionnel, SI). La force de cette association était évaluée grâce au ratio SRC/PSRC, où SRC (Stimulus de Récompense Conditionnée) mesurait le nombre d'entrées de museau dans le réceptacle à eau pendant la présentation des SC, et PSRC (Pre-SRC) mesurait les entrées aléatoires dans le réceptacle (5 s avant l'apparition des SC). Dans la **figure 9** nous pouvons voir un renforcement de cette association au cours du conditionnement, tel qu'indiqué par une augmentation graduelle du ratio SRC/PSRC (analyse factorielle mixte, effet de temps : $F(9,32)= 12.79$; $p < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes projetés (la séparation était faite après la fin du conditionnement) (analyse factorielle mixte, effet de groupe : $F(3,32)= 1.089$; $p= 0.3680$).

Réponse locomotrice pendant le traitement

Locomotion de base : Pendant le traitement antipsychotique chronique (via mini-pompe, pendant 14 jours, ARI 1.0 mg/kg, HAL AA .05 mg/kg, HAL DMF 0.5 mg/kg ou VEH Sham) le niveau basal de locomotion des animaux était testé pour vérifier l'intégrité des antipsychotiques, aux jours 3 et 12. Au jour 3 (**figure 10a**), comme attendu, les groupes HAL AA et HAL DMF démontraient une activité locomotrice plus basse que le groupe VEH Sham (analyse factorielle mixte, respectivement, $F(1,17)=4.592$, $p=0.0469$; $F(1,14)=9.942$, $p=0.007$) ainsi que le groupe ARI (analyse factorielle mixte, respectivement $F(1,18)=17.8$, $p=0.0005$; $F(1,15)=24.64$, $p=0.0002$). Le groupe HAL AA avait une plus grande activité que le groupe HAL DMF (analyse factorielle mixte : $F(1,9)=25.78$, $p=0.0007$). Le groupe ARI n'était pas significativement différent du groupe VEH Sham ($p > 0.05$).

Au jour 12 (**figure 10b**), Les groupes HAL AA et HAL DMF avaient une activité locomotrice plus petite que le groupe ARI (analyse factorielle mixte, respectivement, $F(1,18)=9.569$, $p=0.0063$; $F(1,15)=8.745$, $p=0.0098$), mais seulement le groupe HAL DMF avait une locomotion inférieure au groupe VEH (analyse factorielle mixte : $F(1,14)=5.246$, $p=0.038$). Les deux groupes d'HAL n'étaient pas significativement différents (analyse factorielle mixte : $F(1,9)= 1.001$, $p= 0.3431$). Encore une fois, et comme nous l'avons observé dans le reste de cette étude et de l'étude 2.2, l'activité du groupe ARI n'était pas significativement différente de celle du groupe VEH Sham (analyse factorielle mixte : $F(1,23)= 2.344$, $p= 0.1394$).

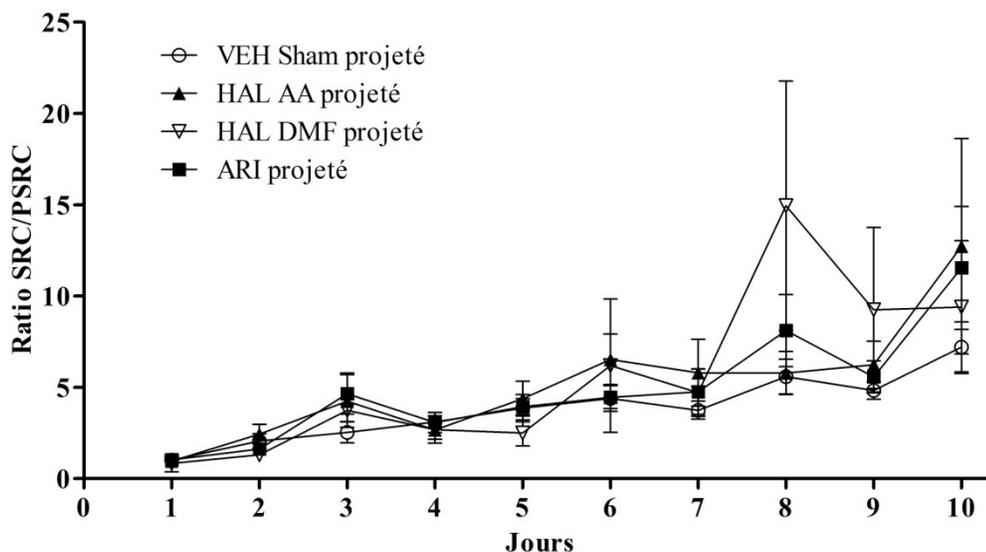


Figure 9: Progression du ratio SCR/PSCR en entraînement au conditionnement pavlovien.

Le ratio SCR/PSCR augmente progressivement. Les animaux des différents groupes projetés (séparation en groupes après la fin de l'entraînement) ne diffèrent pas significativement ($p > 0.05$). VEH Sham, groupe véhicule sans traitement ; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau); HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), ARI, groupe recevant 1.0 mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF.

Locomotion induite par l'amphétamine : À mi-traitement (jours 7 et 8) nous avons testé l'activité locomotrice des animaux en réponse à l'amphétamine (**figure 11**). Nous avons trouvé qu'ARI et VEH avaient des activités plus grandes que les deux groupes d'HAL (qui ne sont pas significativement différents). Nous avons donc $VEH = ARI > HAL AA = HAL DMF$ [analyse factorielle mixte : $HAL AA < VEH$: $F(1,17) = 9.601$, $p = 0.0065$; $HAL DMF < VEH$: $F(1,14) = 8.777$, $p = 0.0103$; $HAL AA < ARI$: $F(1,18) = 15.12$, $p = 0.0011$; $HAL DMF < ARI$: $F(1,15) = 13.64$, $p = 0.0022$; $HAL AA = HAL DMF$: $F(1,9) = 1.917$, $p = 0.1995$].

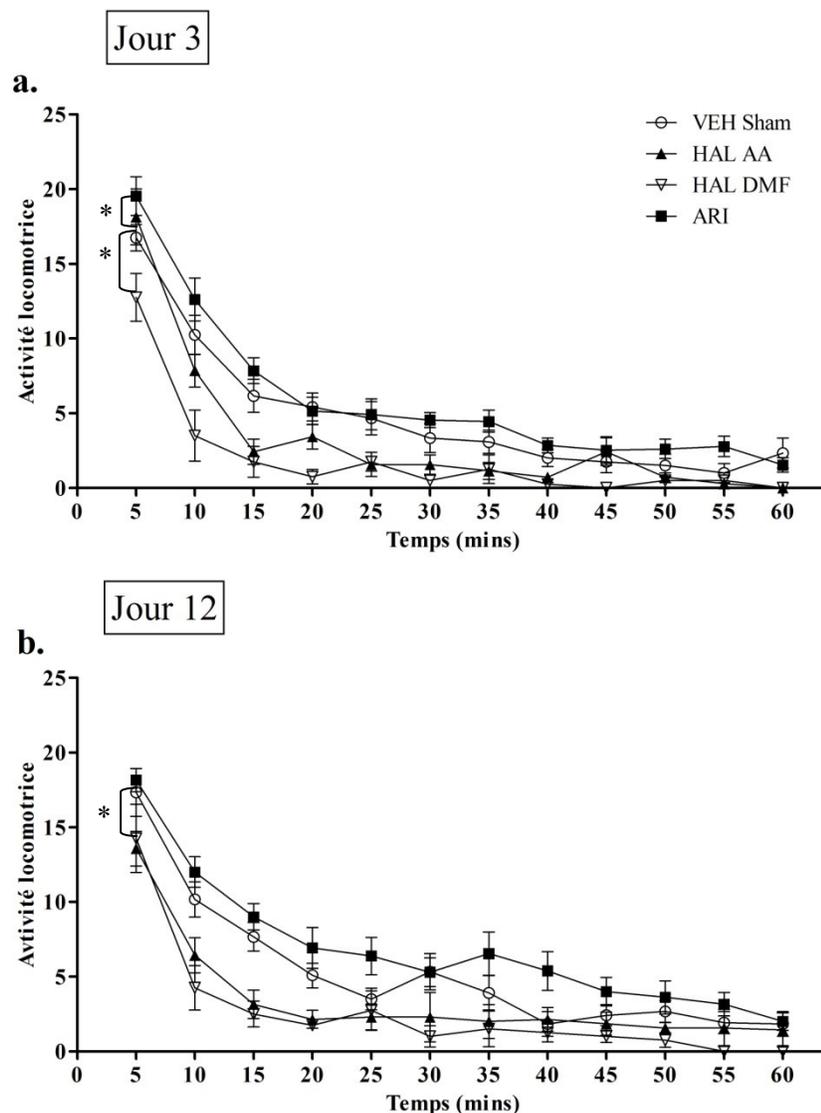


Figure 10: Activité locomotrice de base pendant le traitement antipsychotique.

L'halopéridol (HAL DMF, aux jours 3 et 12, et HAL AA au jour 3), et non l'aripiprazole, diminue l'activité locomotrice de base des animaux par rapport au véhicule. **a.** Activité locomotrice au jour 3 de traitement. **b.** Activité locomotrice au jour 12 de traitement. VEH Sham, groupe véhicule sans traitement, n=12; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique/eau), n=7; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=4, ARI, groupe recevant 1.0 mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=13. * $p < 0.05$ par rapport au VEH.

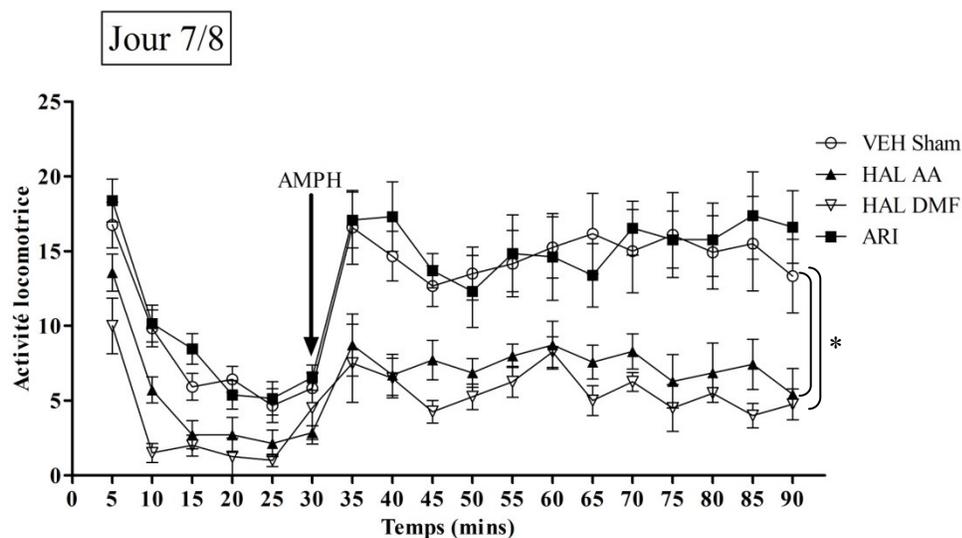


Figure 11: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine pendant le traitement.

L'halopéridol (HAL AA et HAL DMF), et non l'aripiprazole, diminue l'activité locomotrice des animaux, par rapport au véhicule, suite à une injection d'AMPH (1.5 mg/kg, s.c.). VEH Sham, groupe véhicule sans traitement, n=12; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), n=7; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=4, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=13. AMPH, amphétamine. *p<0.05 par rapport au VEH.

Poursuite de récompense conditionnée :

Suite au traitement antipsychotique, les animaux ont eu un rappel de conditionnement pavlovien pour leur rappeler l'association du stimulus inconditionnel (eau, SI) avec les stimuli conditionnels (lumière/son, SC). Tous les animaux avaient plus d'entrées (avec leur museau) dans le réceptacle d'eau pendant la période SC (SRC) que pendant la période 5-s pré-SC (PSRC). En moyenne, le ratio SRC/PSRC ne variait pas significativement dans les différents groupes (Analyse factorielle : $F(3,32)=2.255$, $p=0.1010$; les données ne sont pas montrées). Ces résultats nous indiquent que les rats avaient bien gardé la contingence de l'association SI-SC.

Les animaux ont ensuite été entraînés à l'appui sur le levier (levier actif introduit dans la cage et eau retirée, i.e. les animaux ne reçoivent plus jamais de l'eau pendant les sessions de test). Nous avons alors mesuré la poursuite de la récompense conditionnée (lumière/son), d'abord en injectant aux animaux du salin avant de les mettre dans la cage, puis de l'AMPH (**figure 12a**). Tous les animaux appuyaient davantage sur le levier actif que sur l'inactif (ANOVA à trois facteurs, pour le facteur Levier : $F(1,32)=47.128$, $p<0.0001$) donc la différence entre les leviers actif et inactif était bien comprise et la différence était d'autant plus significative lorsqu'on a traité les animaux avec l'AMPH (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection ; $F(1,32)=5.924$, $p=0.021$). Cependant il n'y avait pas d'interaction significative entre les facteurs Levier, Injection et Groupe, donc il n'y avait pas de différence significative en fonction du traitement (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection x Groupe ; $F(3,32)=0.290$, $p=0.832$). Ainsi, nous avons refait le test deux jours plus tard (**figure 12b**), avec les mêmes résultats mais sans interaction significative entre les facteurs Levier et Injection). Les animaux appuyaient davantage sur le levier actif que sur l'inactif (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection; $F(3,32)= 48.969$, $p<0.0001$), mais il n'y avait pas d'effet de l'injection (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection; $F(1,32)=0.020$, $p=0.888$) ni d'interaction significative entre les trois leviers (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection x Groupe ; $F(3,32)=0.452$, $p=0.718$). Ainsi, après la fin des tests, nous avons refait ce test une troisième fois (**figure 12c**). Encore une fois, les animaux appuyaient davantage sur le levier actif que sur l'inactif (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection; $F(3,32)= 46.126$, $p<0.0001$), mais il n'y avait pas d'effet de l'injection (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection; $F(1,32)= 2.907$, $p=0.098$) ni d'interaction significative entre les trois leviers (ANOVA à trois facteurs, pour les facteurs Levier x Injection x Groupe; $F(3,32)=0.565$, $p=0.642$).

Ainsi, dans les trois tests, l'injection d'AMPH n'a pas eu l'effet escompté d'augmenter la poursuite de récompense conditionnée dans les groupes traités avec l'halopéridol.

Réponse locomotrice à l'amphétamine

Finalement, nous avons testé la locomotion en réponse à l'amphétamine (**figure13**). Nous avons trouvé une bonne distinction entre les groupes VEH et ARI (pas de différence significative entre les deux groupes) d'un côté et HAL AA et HAL DMF (pas de différence significative entre les deux groupes) de l'autre. L'activité locomotrice était plus grande chez les groupes HAL AA et HAL DMF vs VEH et ARI [Analyse factorielle mixte HAL AA>VEH : $F(1,17)= 12.47$, $p=0.0026$; HAL DMF>VEH : $F(1,14)= 23.76$, $p=0.0002$; HAL AA>ARI : $F(1,18)= 8.263$, $p=0.0101$; HAL DMF>ARI : $F(1,15)= 14.56$, $p=0.0017$]. Nous avons donc bien retrouvé l'augmentation d'activité locomotrice en réponse à l'APMH chez les groupes HAL.

Ainsi, nous avons observé qu'un traitement chronique avec l'antipsychotique atypique aripiprazole mène à une absence d'augmentation de la poursuite de réponse conditionnée et à une augmentation de l'activité locomotrice comparable au groupe VEH.

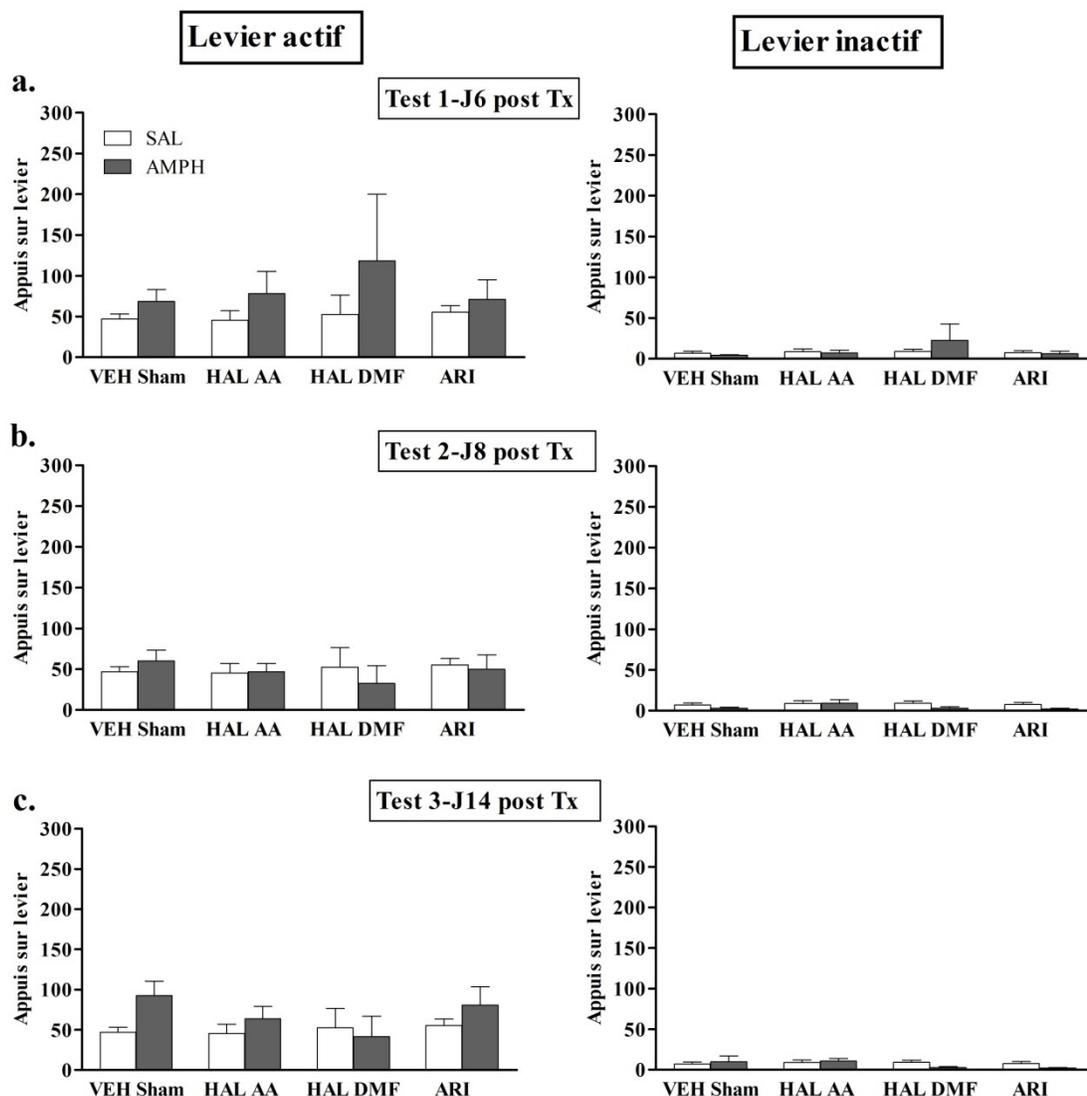


Figure 12: Pursuite de récompense conditionnée.

Une stimulation dopaminergique (AMPH, 0.5mg/kg, s.c.) n'induit pas d'augmentation de la poursuite de récompense conditionnée chez les animaux ayant été traités à l'halopéridol et l'aripiprazole, par rapport au véhicule, post traitement antipsychotique. **a.** 6 jours post traitement. **b.** 8 post traitement. **c.** 14 jours post traitement. VEH Sham, groupe véhicule sans traitement, n=12 ; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), n=7 ; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=4, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=13.

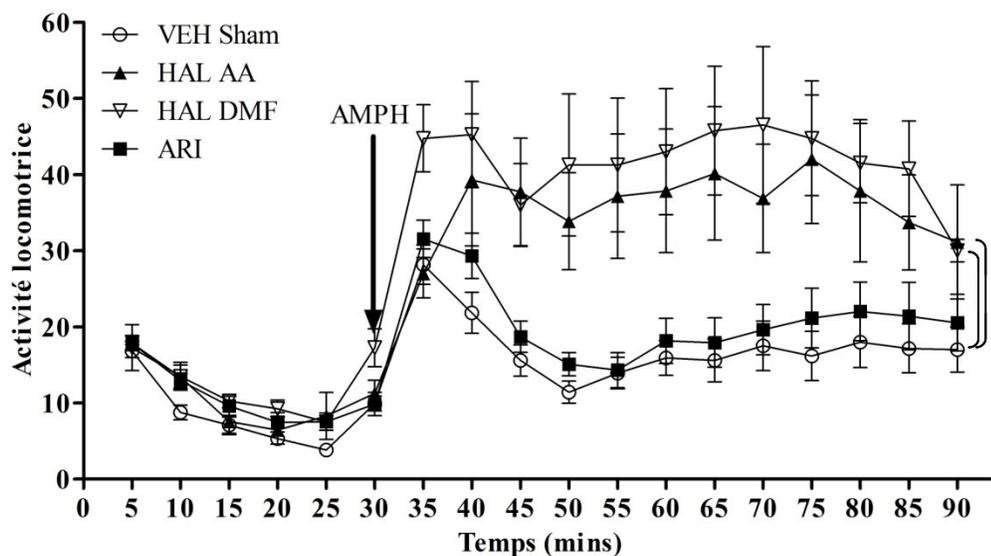


Figure 13: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine 9 jours post traitement antipsychotique.

L'halopéridol (HAL AA et HAL DMF), et non l'aripiprazole, augmente l'activité locomotrice des animaux, par rapport au véhicule, suite à une injection d'AMPH (1.5mg/kg) 9 jours post traitement. VEH Sham, groupe véhicule sans traitement ; VEH Sham, groupe véhicule sans traitement, n=12 ; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), n=7; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=4, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=13. AMPH, amphétamine. *p<0.05 par rapport au VEH.

Étude 2.2

Conditionnement pavlovien

Comme précédemment, les animaux ont été conditionnés à établir l'association SI-SC telle que mesurée par le ratio SRC/PSRC. Dans la **figure 14** nous pouvons voir un renforcement de cette association tout au long du conditionnement, tel qu'indiqué par une augmentation du ratio SRC/PSRC au cours de l'entraînement (Analyse factorielle mixte, effet de temps : $F(9,23)= 10.60$; $p < 0.0001$). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes projetés (la séparation était faite après la fin du conditionnement) (Analyse factorielle mixte, effet de groupe : $F(3,23)= 0.4204$; $p= 0.7401$).

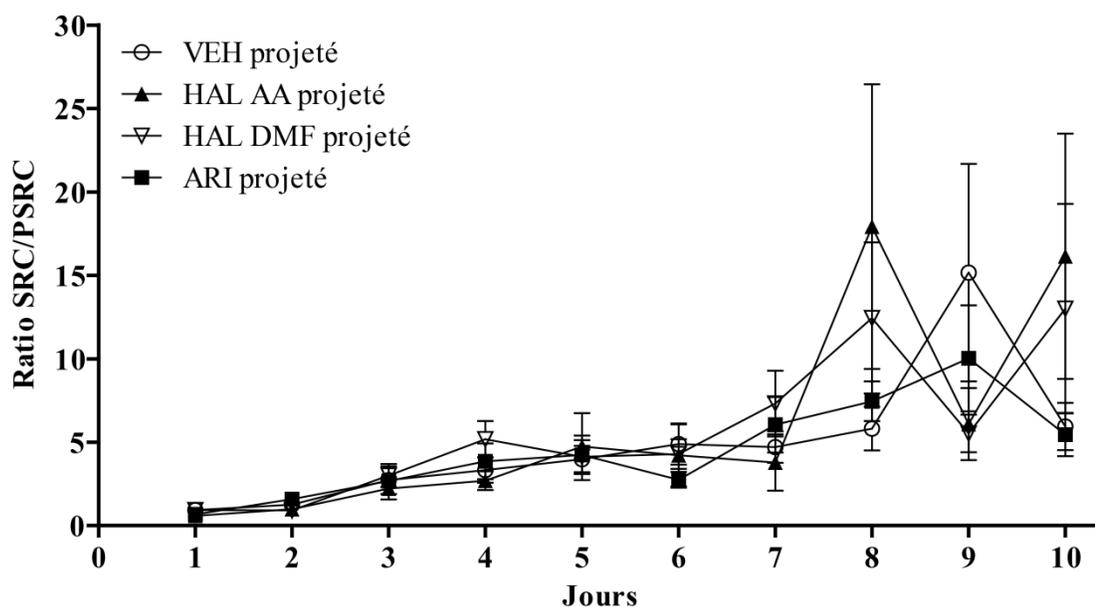


Figure 14: Progression de la performance en entraînement au conditionnement pavlovien.

Le ratio SCR/PSCR augmente progressivement. Les animaux des différents groupes projetés (séparation en groupes après la fin de l'entraînement) ne diffèrent pas significativement ($p > 0.05$). VEH, groupe véhicule sans traitement (regroupant le groupe véhicule Sham et le groupe véhicule DMF), $n=7$; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), $n=5$; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), $n=6$, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, $n=9$.

Réponse locomotrice pendant le traitement

Locomotion de base : Pendant le traitement antipsychotique chronique (ARI 1.0mg/kg, HAL AA .05mg/kg, HAL DMF 0.5mg/kg, VEH DMF ou VEH Sham) le niveau basal de locomotion des animaux était testé pour vérifier l'intégrité des antipsychotiques, aux jours 3 et 12. En effet, nous voulions nous assurer que les antipsychotiques ne se dégradent pas au cours de l'expérience. Dans ces tests et dans tous ceux qui suivent, le groupe VEH DMF n'était pas significativement différent du groupe VEH Sham [Analyse factorielle mixte, locomotion jour 3: $F(1,5)= 2.194$, $p= 0.1986$; locomotion jours 7/8 : $F(1,5)= 1.178$, $p= 0.3272$; locomotion jour 12: $F(1,5)= 0.4164$, $p= 0.5472$; locomotion jour 24 post traitement : $F(1,5)= 0.3364$, $p= 0.587$. Test de Tukey pour poursuite de récompense conditionnée, levier actif, SAL : $q=0.1152$, $p>0.05$; AMPH : $q=1.182$, $p>0.05$; levier inactif, SAL : $q= 0.2926$, $p>0.05$; AMPH: $q=0.3525$, $p>0.05$]. Ainsi, nous les avons regroupés dans les graphiques et les analyses (en tant que groupe VEH). Au jour 3 (**figure 15a**), comme attendu, les groupes HAL AA et HAL DMF présentaient une activité locomotrice plus basse que le groupe VEH (Analyse factorielle mixte, respectivement, $F(1,10)=10.32$, $p=0.0093$; $F(1,11)=26.3$, $p=0.0003$) ainsi que le groupe ARI (Analyse factorielle mixte, respectivement $F(1,13)=6.432$, $p=0.0248$; $F(1,14)=16.7$, $p=0.0011$). Les deux groupes d'HAL n'étaient pas significativement différents (Analyse factorielle mixte, $F(1,9)= 1.271$, $p= 0.2887$). Comme on avait vu dans l'étude 2.1, le groupe ARI n'était pas significativement différent du groupe VEH (Analyse factorielle mixte, $F(1,15)= 0.1989$, $p= 0.6620$) tout au long de l'étude 2.2.

Au jour 12 (**figure 15b**), le groupe HAL AA n'était pas différent des groupes VEH, HAL DMF et ARI (Analyse factorielle mixte, respectivement : $F(1,10)= 2.099$, $p= 0.1780$; $F(1,9)= 1.271$, $p= 0.2887$; $F(1,13)= 2.000$, $p= 0.1808$). Le groupe HAL DMF présentait une activité locomotrice inférieure par rapport aux groupes VEH et ARI (Analyse factorielle mixte, respectivement $F(1,11)=10.16$, $p=0.0086$; $F(1,14)=7.86$, $p=0.0141$).

Locomotion induite par l'amphétamine : À mi-traitement (jours 7 et 8) nous avons testé l'activité locomotrice des animaux en réponse à l'amphétamine (**figure 16**). Les groupes HAL AA et HAL DMF avaient une activité locomotrice plus basse que le groupe ARI (Analyse factorielle mixte respectivement $F(1,13)= 5.961$, $p= 0.0297$; $F(1,14)= 13.07$, $p= 0.0028$) et le groupe HAL DMF avait une activité locomotrice inférieure au groupe VEH ($F(1,11)= 13.94$, $p= 0.0033$)

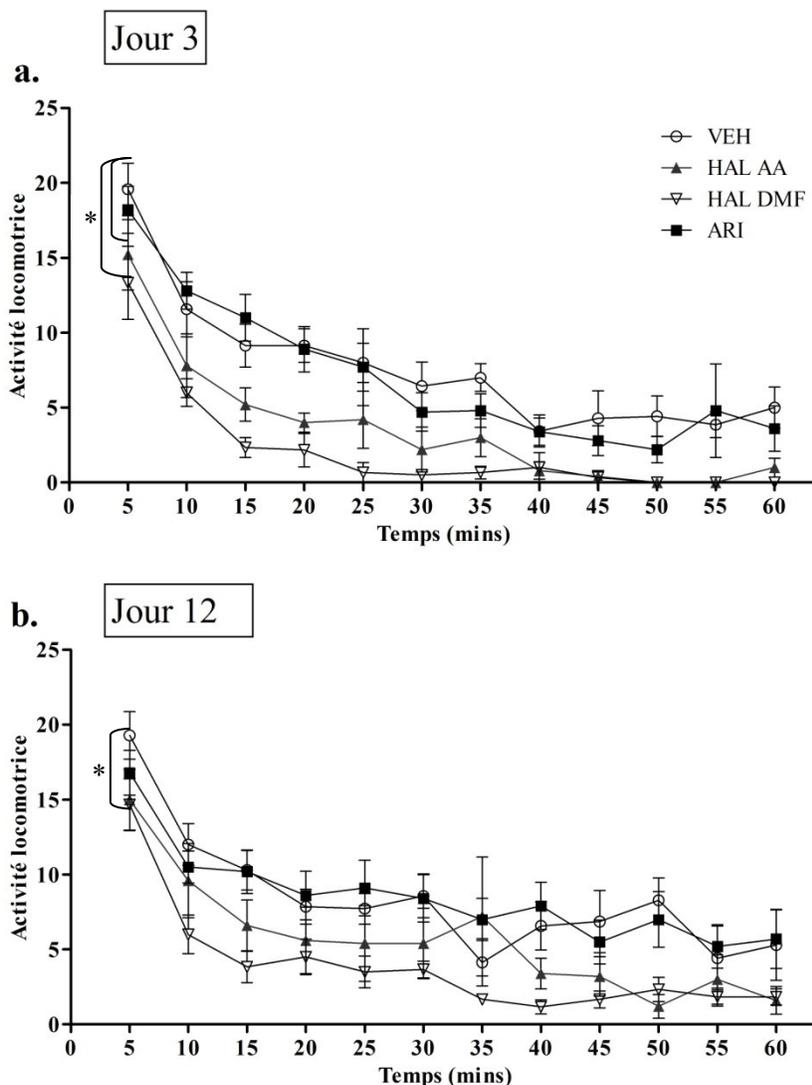


Figure 15: Activité locomotrice de base pendant le traitement antipsychotique.

L'halopéridol (HAL DMF au jours 3 et 12 et HAL AA seulement au jour 3), et non l'aripiprazole, diminue l'activité locomotrice de base des animaux, par rapport au véhicule. **a.** Activité locomotrice au jour 3 de traitement. **b.** Activité locomotrice au jour 12 de traitement. VEH Sham, groupe véhicule sans traitement; VEH, groupe véhicule sans traitement (regroupant le groupe véhicule Sham et le groupe véhicule DMF), n=7; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), n=5; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=6, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=9.*p<0.05 par rapport au VEH.

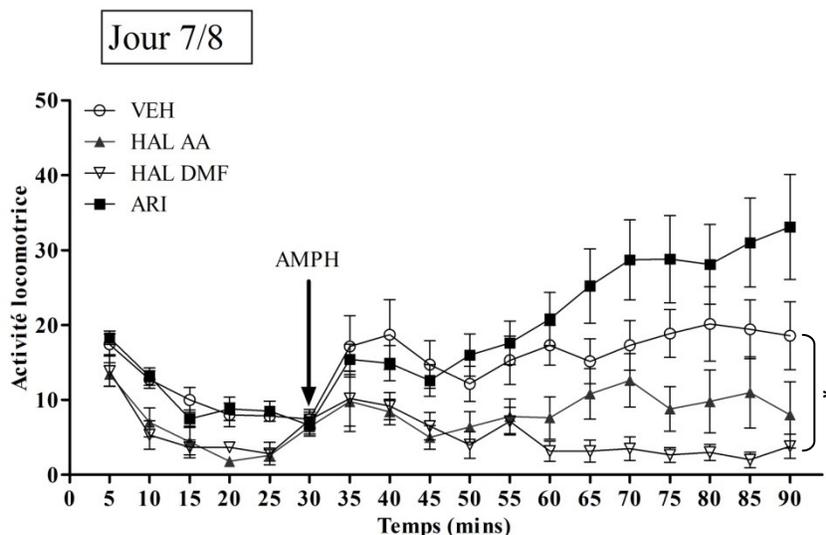


Figure 16: Activité locomotrice en réponse à l'amphétamine pendant le traitement antipsychotique.

L'halopéridol (HAL DMF), et non l'aripiprazole, diminue l'activité locomotrice des animaux, par rapport au véhicule, suite à une injection d'APMH (1.5mg/kg, s.c.); VEH, groupe véhicule sans traitement (regroupant le groupe véhicule Sham et le groupe véhicule DMF), n=7; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique/eau), n=5; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=6, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=9. *p<0.05 par rapport au VEH.

Poursuite de récompense conditionnée :

Suite au traitement antipsychotique, les animaux ont eu deux sessions de rappel de conditionnement pavlovien. Tous les animaux ont démontré plus d'entrées (avec leur museau) dans le réceptacle d'eau pendant la période SC (SRC) que pendant la période 5-s pré-SC (PSRC). En moyenne, lors de la deuxième session, le ratio SRC/PSRC ne variait pas significativement dans les différents groupes (Analyse factorielle : $F(3,23)=1.719$, $p=0.1909$; les données ne sont pas montrées). Ces résultats nous indiquent que les rats avaient bien gardé la contingence de l'association SI-SC et qu'il n'y avait pas de différence dans cette rétention entre les groupes.

Les animaux ont ensuite été entraînés à l'appui sur le levier. Puis nous avons mesuré la poursuite de la récompense conditionnée (lumière/son), d'abord en injectant les animaux avec du salin avant de les mettre dans la cage, puis avec de l'AMPH (**figure 17**). Tous les animaux appuyaient plus fréquemment sur le levier actif que sur l'inactif (Analyse à trois facteurs, pour le facteur Levier : $F(1,23)=115.498$, $p<0.0001$) donc la différence entre le levier actif et celui inactif était bien comprise par les rats. À la différence de l'étude 2.1, cette fois-ci il y avait une interaction significative entre les facteurs Levier, Injection et Groupe (ANOVA à trois facteurs : $F(3,23)=4.845$, $p=0.009$). Une analyse *post hoc* nous a montré que suite à une injection d'AMPH, il y a une fréquence d'appuis plus grande chez le groupe HAL DMF comparé aux groupes ARI ($p=0.004$) et VEH ($p=0.010$). En réponse à l'injection de SAL, les animaux du groupe HAL AA appuyaient plus fréquemment sur le levier actif que ceux du groupe VEH ($p=0.020$) et ARI ($p=0.005$). Il n'y a avait pas de différence significative entre les groupes SAL et AMPH pour les appuis actifs et inactifs.

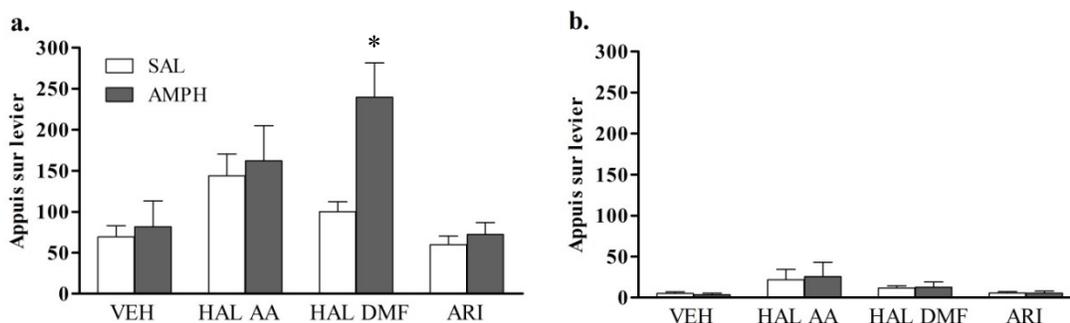


Figure 17: Poursuite de récompense conditionnée.

L'halopéridol (HAL DMF mais pas HAL AA), et non l'aripiprazole, augmente la poursuite de récompense conditionnée des animaux, par rapport au véhicule, suite à une injection d'AMPH (0.5mg/kg, s.c.); VEH, groupe véhicule sans traitement (regroupant le groupe véhicule Sham et le groupe véhicule DMF), $n=7$; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), $n=5$; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), $n=6$, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, $n=9$. * $p<0.05$ par rapport au VEH.

Réponse locomotrice à l'amphétamine :

Finalement nous avons étudié la locomotion en réponse à l'amphétamine (**figure 18**). Nous avons observé une augmentation de l'activité locomotrice chez tous les animaux suite à l'injection d'AMPH. Cependant, contrairement à l'étude 2.1 nous n'avons pas une plus grande augmentation chez le groupe HAL AA versus les groupes VEH et ARI (analyse factorielle mixte, respectivement : $F(1,10)=2.541$, $p=0.1420$; $F(1,12)=2.179$, $p=0.1657$) et ni chez le groupe HAL DMF versus VEH et ARI (analyse factorielle mixte, respectivement : $F(1,11)=0.1193$, $p=0.7363$; $F(1,13)=0.1230$, $p=0.7314$). Et encore une fois, le groupe ARI n'est pas différent du groupe VEH (analyse factorielle mixte, respectivement : $F(1,14)=0.01661$, $p=0.8993$).

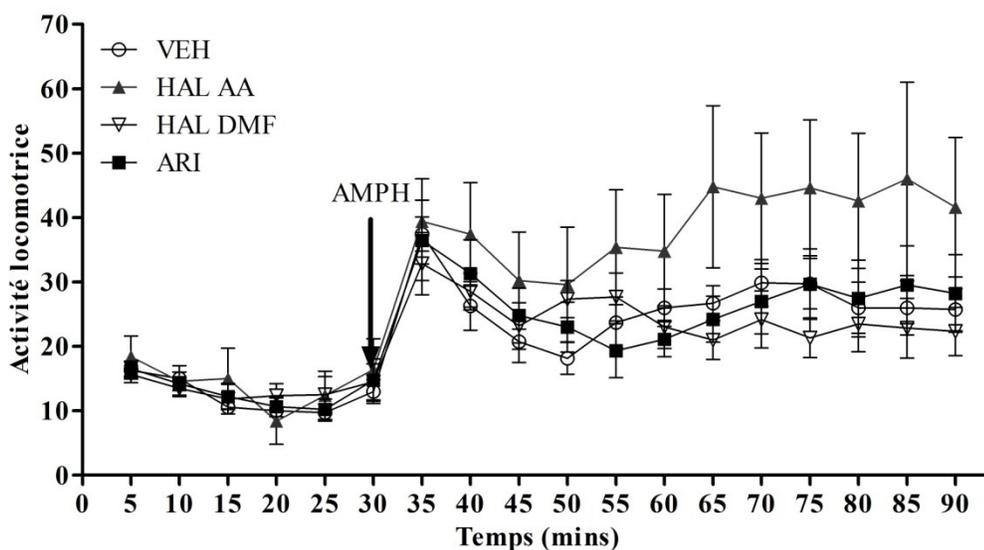


Figure 18: Réponse locomotrice en réponse à l'amphétamine 24 jours post traitement antipsychotique.

L'halopéridol et l'aripiprazole, n'augmentent pas l'activité locomotrice des animaux, par rapport au véhicule, suite à une injection d'APMH (1.5mg/kg) 24 jours post traitement.; VEH, groupe véhicule sans traitement (regroupant le groupe véhicule sham et le groupe véhicule DMF), n=7; HAL AA, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule AA (0.5% acide acétique /eau), n=5; HAL DMF, groupe recevant de 0.5 mg/kg d'halopéridol dans véhicule DMF (30% Diméthylformamide/ 1.111% acide acétique/ salin), n=6, ARI, groupe recevant 1.0mg/kg d'aripiprazole dans véhicule DMF, n=9. * $p<0.05$

4^{ème} Partie : Discussion

De nombreuses personnes essayent des drogues dans leur vie mais peu d'entre elles deviendront des usagers compulsifs ou toxicomanes. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce phénomène, tel l'environnement, le bagage génétique, des comorbidités, etc. Nous avons ici exploré, chez le rat, deux variables importantes : 1) la vitesse à laquelle la drogue parvient au cerveau, 2) l'utilisation concomitante d'un antipsychotique.

Étude 1 : LES EFFETS DE LA VITESSE D'ADMINISTRATION DE LA COCAÏNE SUR LA CONSOMMATION ET LA MOTIVATION À SE PROCURER LA DROGUE

Il est généralement accepté que les voies d'administration les plus rapides augmentent le potentiel addictif des drogues d'abus et favorisent le passage vers la toxicomanie (Gorelick 1997, Gossop et al 1992, Gossop et al 1994, Hatsukami & Fischman 1996, Wagner & Anthony 2002). Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ce phénomène. Il se pourrait que des voies d'administration plus rapides génèrent une plus grande euphorie (« high ») chez les sujets (de Wit et al 1993, Hatsukami & Fischman 1996). Cependant il existe bien des substances qui ne produisent pas d'effets euphorisants (i.e. sensation de bien-être, plaisir intense, « high » (Meyer & Quenzer 2005)), tels que l'alcool et la nicotine (cigarette), et pourtant elles sont hautement addictives. D'autre part, il a été avancé que des vitesses d'administration plus rapides pourraient induire un plus grand renforcement. Néanmoins, peu d'études soutiennent cette hypothèse (Balster & Schuster 1973, Kato et al 1987, Panlilio et al 1998, Wakasa et al 1995). L'explication serait peut-être plutôt que les drogues d'abus produisent des changements neurologiques différents selon la vitesse à laquelle elles arrivent au cerveau (Jentsch & Taylor 1999, Nestler 2001, Robinson & Berridge 1993).

Nous avons tenté d'élucider ce dernier point dans notre étude. Notre objectif était de déterminer si augmenter la vitesse de livraison de la cocaïne par auto-administration intraveineuse, livrée en 5 s dans un groupe versus 90 s dans l'autre, mènerait à une

plus grande consommation de celle-ci lors d'un accès prolongé (6 h/j versus un accès limité de 1 h/j), et à une plus grande motivation à obtenir la drogue, cette dernière étant mesurée sous un ratio de renforcement progressif à une vitesse différente (10 s).

Accès limité (1h / session) :

Lors de l'accès limité (3 sessions), nous avons observé une plus grande consommation chez le groupe 5 s versus 90 s. Ceci ne correspond pas à ce qui a été observé dans une autre série d'études dans notre laboratoire (données non publiées) ainsi que rapporté par Crombag et al (2008) et Wakabayashi et al (2010). En effet, ces études trouvent des consommations similaires entre les deux groupes à ce stade (accès limité). Cependant on remarque que Crombag et al (2008) ont rapporté une consommation inférieure du groupe à vitesse lente (100 s dans ce cas) versus le groupe à vitesse rapide (5 s), en accès limité (1 h) en RF1 (ratio fixe 1), mais non en RF2. Néanmoins, étant donné que nous avons étudié les rats en accès limité, sous RF2 et non RF1, il est plus pertinent de comparer les résultats sous RF2. Or, sous RF2, nous avons pu voir, dans notre étude, une distinction de consommation en fonction de la vitesse, dès l'accès limité à la cocaïne. Il est aussi intéressant de mentionner que si on donne à des rats le choix de s'auto-administrer de la cocaïne à une vitesse plus rapide (1.7 ou 10 s) versus une vitesse plus lente (100 s), lors de sessions de durée limitée (2 h/ jour ou moins), leur préférence pour la vitesse rapide devient de plus en plus prononcée avec le temps (10 à 15 sessions) et ceci dès le troisième jour, pour la vitesse de 1.7 s (Schindler et al 2009). De plus, d'après nos données, il est possible que le groupe 5 s consomme davantage de cocaïne que le groupe 90 s car il y a moins de délai entre l'appui sur le levier et l'effet de la drogue. Ensemble, ces résultats suggèrent qu'une vitesse rapide peut être plus renforçante et son effet incitateur plus grand, causant ainsi une plus grande consommation.

Par ailleurs, il se peut que ces vitesses d'administration différentes aient produit des comportements de consommation différents en raison de changements neuronaux différents au niveau des circuits de la récompense et de la motivation (Samaha et al 2004). Cependant, il semble peu probable que des changements durables soient établis en 3 sessions seulement.

Accès prolongé (6 h / session) :

Lors de l'accès prolongé à la cocaïne (12 sessions), la consommation totale de drogue a augmenté chez les animaux 5 s pour finir par atteindre un plateau à 86.38 infusions (\pm ETM 5.93), ce qui est semblable aux résultats de Wakabayashi et al (2010) et à d'autres études de notre laboratoire (données non publiées). L'augmentation de consommation lors d'un accès prolongé à la cocaïne, à une vitesse rapide (4 à 5 s), a aussi été observé par Ahmed and Koob (1998), Ahmed and Koob (1999), Liu et al (2005a) et Wee et al (2007a) .

Cependant, nous remarquons que le groupe 90 s augmente aussi sa consommation (moyenne des deux dernières sessions : 69.45 infusions \pm -ETM 6.82). Wakabayashi et al (2010) trouvent plutôt une légère augmentation initiale qui se stabilise rapidement autour de 25 infusions. Dans notre étude il semble que la consommation du groupe 90 s tend vers celle du groupe 5 s. Néanmoins, la consommation du groupe 5 s reste supérieure à celle du groupe 90 s tout au long de l'accès prolongé (et limité) à la cocaïne.

Nous ne savons pas pourquoi il y a une plus grande augmentation de la consommation de cocaïne lors de l'accès prolongé, suite à une auto-administration à vitesse rapide versus plus lente. Il est peu probable que la raison soit une plus grande concentration de cocaïne dans le cerveau suite à des administrations rapides (Samaha et al 2002). Par contre, il est possible qu'il s'agisse d'une sensibilisation des régions impliquées dans la motivation et la récompense, telles que les régions méso-cortico-limbiques. Porrino (1993) a trouvé qu'une administration de cocaïne par voie i.p. augmente l'utilisation de glucose dans des régions nigro-striées mais non dans des régions méso-cortico-limbiques, à la différence d'une administration de cocaïne par voie i.v. Par ailleurs Samaha et collaborateurs (2002, 2004) ont trouvé que l'administration de cocaïne par voie intraveineuse i.e., à des vitesses différentes (entre 3 et 100 s), conduit à une sensibilisation psychomotrice robuste seulement chez les animaux ayant reçu la drogue à des vitesses rapides (3 à 16 secondes). De plus, l'administration aiguë de cocaïne à des vitesses rapides (Samaha et al 2004) et de nicotine (Samaha et al 2005) active plus efficacement des régions méso-cortico-

limbiques, tel que mis en évidence par une augmentation des niveaux d'ARNm des gènes précoces *c-Fos* et *arc*. Par contre, après une administration prolongée, Wakabayashi et al (2010) montrent que chez des animaux s'étant auto-administrés à des vitesses plus lentes (45 ou 90 s), mais non à une vitesse rapide (5 s), il y a une élévation du gène précoce *c-Fos* dans le NAcc, suite à une injection i.p. de cocaïne. Il y aurait donc une désensibilisation de la capacité de la cocaïne à induire la production de protéine Fos, ce qui a aussi été observé dans d'autres études (Ben-Shahar et al 2004, Moratalla et al 1996, Zahm et al 2009).

Cependant nous rappelons que, dans notre étude, la consommation du groupe 90 s s'est approchée graduellement de celle du groupe 5 s. Le groupe 90 s se comporte donc comme s'il était sensibilisé à la cocaïne. De manière purement spéculative, d'après la consommation du groupe 90 s, on pourrait conclure à un effet de sensibilisation des régions méso-cortico-limbiques, comme on postule pour le cas du groupe 5 s, puisqu'il y a augmentation assez prononcée de la consommation chez le groupe 90 s. Cet effet de sensibilisation peut être dû à une certaine forme de plasticité du système méso-cortico-limbique survenue chez le groupe 90 s.

Ratio Progressif :

Le but de cette étude était de trouver si la différence de consommation observée en accès prolongé entre les deux groupes serait aussi reflétée dans leur motivation à une vitesse autre (10 s) que celle à laquelle ils s'étaient préalablement auto-administrés (5 s ou 90 s). Ainsi nous avons soumis les animaux à des tests sous RP (ratio progressif) à la vitesse de 10 s. Nous avons trouvé que le groupe 5 s ne semblait pas plus motivé que le groupe 90 s à travailler pour obtenir la cocaïne. C'est alors que nous avons tenté de les différencier en les remettant à leurs vitesses initiales respectives. Cependant, nous n'avons pas pu observer de différences dans ces conditions non plus. Nous remarquons donc que la vitesse d'administration à laquelle les animaux se sont préalablement auto-administrés la cocaïne en accès prolongé n'affecte pas leur motivation à rechercher de la cocaïne (i.e. leur motivation est la même), peu importe la vitesse d'administration lors des tests de RP (10 s ou 5 vs 90 s).

Or, ces observations ne concordent pas avec plusieurs études de notre laboratoire (données non publiées), où nous avons trouvé, avec constance, une bonne différenciation entre la consommation et la motivation de ces deux groupes (i.e. groupes injectés à 5 ou 90 s) à différentes doses (0.25 et 0.50 mg/kg/injection) et différentes vitesses. Le groupe 5 s semble toujours plus motivé pour la cocaïne que le groupe 90 s, et ceci autant à leur vitesse respective (5 s et 90 s), qu'à une autre vitesse (groupe s'ayant auto-administré en accès prolongé à 5 s testé à 90 s et vice versa pour le groupe 90 s). Il est donc curieux de constater l'absence de différence significative de motivation entre les deux groupes. Cependant, dans notre étude, on peut dire qu'il y a une certaine cohérence des résultats sous RP, dans le sens où on ne voit pas de distinction entre les deux groupes (5 s vs 90 s) peu importe la vitesse d'administration. On voit la situation inverse avec d'autres études du laboratoire : on voit une différence de motivation entre les groupes, peu importe la vitesse d'auto-administration (lors des tests de RP).

Par ailleurs, des données obtenues par Liu et al (2005b) indiquent qu'une vitesse d'auto-administration rapide (5 s) produit des points de rupture significativement plus élevés que des vitesses plus lentes (25 et 50 s). Cependant, on note que dans l'étude de Liu et al (2005b), les rats n'ont pas eu un accès prolongé à la cocaïne avant les tests sous RP et que la différence de point de rupture entre le groupe 5 s versus les groupes 25 et 50 s n'apparaît qu'à partir du sixième jour (probablement dû à l'absence d'une exposition plus prolongée à de la cocaïne, au préalable). Néanmoins, la différence a perduré pour le restant de l'étude et ce malgré la vitesse à laquelle les animaux ont été testé (i.e. chaque groupe a été testé à toutes les vitesses : 5, 25 et 50 s). Qui plus est, le fait que dans notre étude les rats ont eu un accès prolongé à la cocaïne au préalable devrait plutôt accentuer une éventuelle différence de motivation entre les deux groupes testés sous RP après cet accès prolongé (d'après les études citées auparavant).

D'autre part, Crombag et al (2008) ont mesuré, chez des rats, le nombre d'infusions de cocaïne consommée, sous RP lors de sessions de 3 heures. Ils n'ont pas trouvé de différence entre des groupes s'auto-administrant à 5 s versus 100 s, aussi bien avec

une dose de 0.4 mg/kg qu'avec une dose de 0.8 mg/kg. Ceci s'approche donc de nos résultats en PR. Cependant, il est à noter que dans l'étude de Crombag et al (2008), comme dans l'étude de Liu et al (2005b) les animaux n'avaient pas eu un accès prolongé (6 heures par session) avant les tests de RP mais seulement un accès limité lors de l'acquisition du comportement d'auto-administration sous RF1, RF 2, RF 5 puis PR. De plus, Crombag et al (2008) ont mesuré la réponse en RP pendant 4 sessions seulement, pour chaque vitesse, contrairement à Liu et al (2005b) qui ont testé les animaux pendant 14 jours, ce qui expliquerait peut-être la différence entre les résultats obtenus dans ces deux études.

Ainsi, nous ne savons pas pourquoi nous n'observons pas de différence de motivation entre les groupes 5 s versus 90 s. Cependant, une explication possible pourrait être le fait que la consommation du groupe 90 s, lors de l'accès prolongé, augmente et se rapproche progressivement du niveau de consommation du groupe 5 s, ce qui n'est pas le cas des autres études mentionnées, qui ont trouvé une différence de motivation entre les groupes. Si l'on pousse ce raisonnement plus loin, nous pourrions penser que si nous avions continué l'accès prolongé, le groupe 90 s aurait fini par rejoindre le groupe 5 s, et c'est bien ce qu'on voit dans nos résultats en ratio progressif : les deux groupes ont la même motivation à s'auto-administrer la cocaïne.

Par ailleurs, cette étude a été reprise dans notre laboratoire (avec la vitesse de 10 s pour les tests de RP). Cette fois-ci, aussi bien la consommation que la motivation des animaux était plus grande chez les animaux 5 s que les animaux 90 s. Ceci invalide la possibilité que la vitesse de 10 s ne soit pas propice à la mise en évidence des différences de consommation et motivation des groupes 5 s vs 90 s. En effet, on aurait pu argumenter qu'à la vitesse de 10 s les animaux ne réagissent pas de la même manière que s'ils s'auto-administrent à 5 s ou à 90 s. Mais les résultats de cette deuxième étude suggèrent le contraire.

Cependant, quelques différences existent entre ces deux études. D'abord, dans l'étude initiale (celle exposée dans le présent travail), en raison de contraintes de temps et de matériel, les animaux étaient souvent testés en dehors de leur nuit subjective - période active pour les rats. Cependant, le fait de tester en période de jour subjectif (période

inactive pour les rats) devrait produire une diminution plutôt qu'une augmentation de la consommation [voir (Roberts et al 2002)]. Ceci ne pourrait donc pas expliquer la plus grande consommation des animaux 90 s. Il est cependant possible que le fait de commencer les tests pendant leur période active et de finir (sortir des cages) pendant leur période inactive, ait augmenté leurs niveaux de stress, facteur important dans le développement de la toxicomanie et la rechute aux drogues d'abus (ex.: (Jin 2011)). Cependant, tous les rats ayant été exposés à ces mêmes conditions, il semble peu probable que seuls les animaux d'un certain groupe aient réagi à ce facteur.

Qui plus est, dans l'étude réalisée ici les animaux étaient placés deux par cage et non pas un par cage, comme c'était le cas dans la deuxième étude. Cependant, le fait d'avoir un compagnon de cage est plutôt un point positif. Un environnement offrant une interaction sociale devrait plutôt diminuer la consommation car un enrichissement de l'environnement a un effet protecteur contre les comportements liés à la toxicomanie (Solinas et al 2008), voir aussi l'étude de Prager et al (2011). Et encore une fois, tous les animaux étaient placés dans cet environnement.

Conclusion de l'étude 1

En conclusion, nous avons trouvé qu'une plus grande vitesse d'administration de la cocaïne, soit 5 s versus une plus petite, 90 s, mène à une plus grande consommation de cocaïne lors d'un accès limité et d'un accès prolongé à celle-ci. Cependant, lors de l'accès prolongé, la différence entre les groupes semble devenir plus petite avec le temps, si bien que la motivation des deux groupes pour la cocaïne n'est pas différente, ni à la vitesse de 10 s, ni à leur vitesses initiales de 5 s et 90 s, respectivement. Nous concluons qu'il peut y avoir eu une certaine forme de plasticité du système méso-cortico-limbique survenue suite à l'auto-administration en accès prolongé en conjonction avec l'augmentation de consommation, chez les deux groupes, rendant impossible une distinction de leur motivation

Limites

Finalement il est aussi important de soulever quelques limites importantes de notre étude, inhérentes au modèle de toxicomanie que nous avons utilisé.

1) Nous essayons de comprendre la toxicomanie, une maladie mentale complexe existant chez l'humain. Or, dans notre laboratoire, nous travaillons chez le rat. Dès lors, il est entendu que notre modèle est limité par l'incapacité d'avoir accès aux « pensées » des sujets. Autrement dit, les phénomènes psychologiques ne sont observés que via le comportement de l'animal. Qui plus est, même si nous essayons d'extrapoler du rat à l'humain, il faut rappeler qu'il existe aussi des différences anatomiques entre ces deux espèces quant aux afférences dopaminergiques aux régions du cortex préfrontal, ainsi que dans l'expression de différents sous types de récepteurs dopaminergiques (B. Berger 1991).

2) Comme soulevé par Ahmed (2010), dans plusieurs modèles de toxicomanie, dont le nôtre, les animaux ont comme seul choix de s'auto-administrer de la cocaïne ou de s'en abstenir. Ils n'ont pas accès à un autre renforçateur comme par exemple de l'eau sucrée, une récompense naturelle. De fait, dans les études où ce type de choix alternatif existe, peu d'animaux continuent à s'auto-administrer de la cocaïne (Carroll & Lac 1993, Carroll et al 1989, Lenoir et al 2007). Cette minorité est aussi retrouvée chez les humains qui deviennent toxicomanes, i.e. peu d'humains qui font expérience de drogues deviennent toxicomanes. Il serait donc pertinent d'étudier les effets de la vitesse d'administration, chez l'animal, en sélectionnant pour cette minorité qui a un profil plus proche de celui de l'humain.

3) Une autre limite est que nous utilisons la voie intraveineuse pour simuler des voies d'administration diverses (voie par inhalation et par i.v. versus voie intra-nasale). Cette méthode nous permet de contrôler la vitesse à laquelle la cocaïne parvient au cerveau tout en sachant quelle quantité de la drogue a été consommée. Cependant, le métabolisme, et donc les effets subséquents, de la cocaïne avec la voie i.v. ne sont pas tout à fait les mêmes que ceux des autres voies (Sun & Lau 2001). Nous ne modélisons ici qu'un aspect de l'administration de la cocaïne.

Étude 2 : COMPARAISON DES EFFETS DU TRAITEMENT CHRONIQUE À L'ARIPRAZOLE OU À L'HALOPERIDOL SUR LA POURSUITE D'UNE RÉCOMPENSE CONDITIONNÉE

Près d'une personne sur deux atteintes de schizophrénie souffre aussi d'abus de substances ou de toxicomanie (Kavanagh et al 2002, Regier et al 1990). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour comprendre ce phénomène. Les deux premières sont l'hypothèse de l'automédication (Khantzian 1985, Schneier & Siris 1987), ainsi que l'hypothèse des substrats neurologiques communs entre la toxicomanie et la schizophrénie (Chambers et al 2001). Cependant, une troisième théorie vient compléter les précédentes : celle-ci stipule que le traitement aux antipsychotiques peut induire, à long terme, des changements dans les circuits neuronaux de la récompense de l'individu, le rendant ainsi plus vulnérable à la toxicomanie (Kosten et al 1996, LeDuc & Mittleman 1995). Nous avons exploré cette voie-ci.

Étude 2.1

Le but de la première sous-étude était de savoir si le traitement à l'aripiprazole ou à l'halopéridol allait mener à une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'amphétamine.

Nous avons montré dans cette sous-étude qu'un traitement chronique avec un antipsychotique typique, l'halopéridol et non avec un antipsychotique atypique, l'aripiprazole, induit une semaine après le traitement, une augmentation de la locomotion en réponse à l'AMPH (jour 9 post Tx), en accord avec certaines études antérieures (Bédard et al 2011, Samaha et al 2008b, Samaha et al 2007, Tadokoro et al 2011). Cependant ni l'halopéridol ni l'aripiprazole n'induisent une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée en réponse à l'AMPH (confirmé trois fois), contrairement aux observations de Bédard et al (2011). Puisque les données des tests de locomotion et de poursuite de récompense conditionnée concordent habituellement, il n'est pas facile d'interpréter nos résultats.

Afin de vérifier la stabilité des antipsychotiques utilisés, nous avons effectué des tests de locomotion pendant le traitement. Au jour 3, nous avons trouvé une diminution de la locomotion spontanée chez les groupes HAL AA et HAL DMF par rapport au VEH Sham, mais contrairement à nos attentes, le groupe ARI n'était pas significativement différent du groupe VEH Sham. Ce résultat était surprenant car nous nous attendions à une diminution de l'activité spontanée avec un traitement à l'aripiprazole. En effet, en administration aiguë, l'aripiprazole induit une diminution de l'activité locomotrice de base (Ingman et al 2006) et de l'activité induite par l'injection d'amphétamine (Bäckström et al 2011). En administration chronique, Tadokoro et al (2011) ont trouvé une diminution de 74.2% (\pm ETM 0.5) de l'activité du groupe ARI en réponse à une injection de méthamphétamine au jour 3 du traitement et de 75.5% (\pm ETM 12.3) au jour 7. Néanmoins, nous avons seulement observé l'activité basale et non celle induite par un psychostimulant. Ainsi, nous avons décidé de faire un test de locomotion en réponse à l'amphétamine à mi-traitement. Nous avons trouvé une nette démarcation entre les groupes HAL AA et HAL DMF versus les groupes ARI et VEH Sham. Cependant, l'ARI n'était pas significativement différent du VEH Sham, et ce fût le cas pour le restant de l'étude. Au jour 12, la locomotion de base de l'HAL AA n'était pas différente de celle du VEH Sham, comme observé précédemment (Samaha et al 2008b, Samaha et al 2007), démontrant une tolérance progressive envers le traitement antipsychotique. Cependant, l'activité de base de l'HAL DMF était significativement inférieure à celle du VEH Sham, indiquant une possible interaction entre l'halopéridol et le véhicule DMF.

Étude 2.2

Le but de la deuxième sous-étude était de déterminer si l'effet d'augmentation de poursuite de récompense conditionnée potentialisée par l'amphétamine perdurerait au moins trois semaines après la fin du traitement antipsychotique à l'halopéridol et à l'aripiprazole.

Nous avons montré dans cette sous-étude qu'un traitement chronique avec l'antipsychotique typique, halopéridol ou avec l'antipsychotique atypique,

aripiprazole, n'induit pas, trois semaines après le traitement, une augmentation de la locomotion en réponse à l'AMPH (jour 24 post Tx), ce qui contredit les résultats de Tadokoro et al (2011). Cependant l'halopéridol DMF (mais non HAL AA), et non l'aripiprazole, induisent une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée en réponse à l'AMPH, ce qui est en accord avec deux études antérieures (Bédard et al 2011, Tadokoro et al 2011). Ainsi, nous avons encore une fois trouvé un décalage entre les données de ces deux tests qui concordent habituellement.

Les tests de locomotion pendant le traitement ont donné des résultats similaires à ceux de la première sous-étude, à l'exception de la locomotion en réponse à l'AMPH aux jours 7/8. Nous avons trouvé que seul l'HAL DMF avait une activité inférieure au VEH Sham et non l'HAL AA. Or, nous avons aussi trouvé que seul l'HAL DMF, en non l'HAL AA induit une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée en réponse à l'AMPH. Ces deux résultats semblent suggérer, encore une fois, une interaction entre l'HAL et le véhicule DMF. Cependant, nous ne voyons pas cet effet lors du test de locomotion en réponse à l'AMPH (jour 24), ce qui est curieux et difficile à expliquer.

Il semble très étrange que le test de locomotion en réponse à l'AMPH (jour 24 post Tx) n'indique pas de potentialisation par le traitement à l'HAL alors que le test de poursuite de récompense conditionnée en réponse à l'AMPH en démontre un, quoique seulement pour l'HAL DMF. En effet, les tests de locomotion produisent habituellement des résultats très robustes et fiables d'autant plus que l'on mesure un comportement automatique et plus « grossier », qui ne requiert pas une réponse « fine » de l'animal (i.e. on ne lui demande pas d'appuyer sur un levier pour avoir une récompense secondaire, on mesure simplement sa locomotion), à la différence des tests de poursuite de récompense conditionnée. Cependant, nous avons conduit ces tests trois semaines post traitement. Ainsi, nous pourrions penser que les effets des antipsychotiques pourraient s'être estompés et c'est bien ce que démontre le test de locomotion en réponse à l'AMPH (jour 24). Nous sommes donc portés à croire qu'un problème est survenu lors de la mesure de la poursuite de récompense conditionnée et que les résultats de la locomotion sont plus fiables. Ainsi, nous en

concluons qu'un traitement à l'HAL produit des changements observables une semaine mais non trois semaines post traitement antipsychotique.

Conclusions des deux études sous-études:

En résumé, un traitement à l'aripiprazole produit des résultats semblables au véhicule dans tous les tests. L'halopéridol produit une augmentation de la réponse locomotrice, mais non de la poursuite de récompense conditionnée, après une stimulation dopaminergique, une semaine après traitement. Trois semaines post traitement, l'HAL ne produit pas une augmentation de la réponse locomotrice, cependant l'HAL DMF produit une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée.

Une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée et de la locomotion, en réponse à une stimulation à l'AMPH, sont interprétés généralement comme des indicateurs indirectes d'une hypersensibilisation dopaminergique. Ces deux types de tests vont habituellement de paire [ex. : (Bédard et al 2011)] ce qui s'explique *a priori* par le fait que des circuits neuronaux très étroitement liés sont impliqués dans ces comportements. Or, dans les études 2.1 et 2.2, nous voyons un écart entre les résultats de poursuite de récompense conditionnée et d'activité locomotrice en réponse à l'AMPH ce qui rend leur interprétation difficile.

Le véhicule DMF n'avait jamais été utilisé dans le laboratoire pour dissoudre l'halopéridol avant la présente étude. Cependant, le véhicule AA avait déjà été utilisé maintes fois, résultant toujours en une augmentation de la locomotion (Bédard et al 2011, Samaha et al 2008b, Samaha et al 2007) et une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée (Bédard et al 2011) en réponse à l'AMPH. L'HAL AA était donc notre point de comparaison, notre « contrôle positif ». Les résultats obtenus avec les deux véhicules sont inconsistants. Ainsi, nous ne pouvons valider ou invalider nos hypothèses avec certitude.

Une autre énigme majeure de nos études est que l'ARI n'a induit aucun changement par rapport au véhicule, plus particulièrement lors du test de locomotion en réponse à l'AMPH, à mi-chemin du traitement (jours 7/8), contrairement à ce qui a été observé

par Tadokoro et al (2011), en administration chronique avec une mini-pompe, et par d'autres auteurs (Bäckström et al 2011, Ingman et al 2006), en administration aiguë. Dans les études citées, on observe une diminution de la locomotion en réponse à l'AMPH.

À notre connaissance, l'étude de Tadokoro et al (2011) est la seule étude ayant testé les effets locomoteurs pendant un traitement chronique à l'ARI, avec mini-pompe, dans le véhicule 2% acide acétique, similaire à notre véhicule AA (0.5% acide acétique). Nous n'avons pas pu dissoudre l'ARI dans ce véhicule et avons opté pour le DMF.

À partir des données obtenues avec le traitement à l'ARI, nous pouvons conclure que soit l'ARI ne produit pas une diminution de la locomotion, ce qui remet en cause les résultats de Tadokoro et al (2011), soit l'ARI n'a pas influencé la locomotion et la poursuite de récompense conditionnée car notre véhicule interagissait avec l'ARI ou ne l'a pas efficacement mis en solution. Dans ce cas, nous ne pouvons pas conclure quant à son action dans les tests de poursuite de récompense conditionnée et de locomotion (visant à nous informer indirectement sur le système dopaminergique). Et nous ne pouvons pas contester les données de Tadokoro et al (2011) . Cependant, nous pouvons soulever un doute raisonnable à propos de l'étude de Tadokoro et al (2011) car manifestement, le véhicule qu'ils ont utilisé ne peut pas dissoudre l'ARI.

Perspectives

Nous avons rencontré deux problèmes majeurs dans l'étude 2 : 1) le traitement à l'halopéridol (même HAL AA), nous a donné des résultats inconsistants ou du moins qui ne concordent pas avec les études précédentes sur le sujet, 2) le traitement à l'aripiprazole semble n'avoir eu aucun effet. Il est possible que le véhicule DMF que nous avons utilisé puisse expliquer une partie des résultats car celui-ci semble interagir avec l'halopéridol et diminuer ou supprimer les effets de l'aripiprazole.

Pour élucider le premier point, nous suggérons de refaire l'étude avec l'halopéridol seulement, dans les deux véhicules. Ceci pourra nous dire s'il s'agissait là seulement

d'un simple problème technique ou si les résultats de la présente étude ouvrent une piste à poursuivre.

Quant au deuxième point, il serait intéressant d'étudier la stabilité de l'aripiprazole dans le véhicule DMF. Pour ceci faire, nous pourrions préparer une solution d'aripiprazole dans le véhicule DMF et la placer dans un incubateur à température corporelle pendant deux semaines (i.e. dans les mêmes conditions que celles des mini-pompes que nous avons implanté) puis faire des analyses de spectrométrie de masse, de chromatographie en phase liquide à haute performance, ou autre analyse chimique, pendant l'incubation, par exemple aux jours 2, 7 et 14 (début, milieu et fin du traitement). Si nous trouvons que l'aripiprazole se dégrade alors ceci nous indiquera qu'il faut changer de véhicule. Par contre, si nous trouvons que l'aripiprazole est bien stable, alors nous pourrions vérifier si l'aripiprazole produit bien, dans ces conditions, un blocage suffisant des récepteurs D2. Nous pourrions alors étudier l'occupation des récepteurs D2 par cet antipsychotique chez des rats que nous aurions traité à l'aripiprazole (1 mg/kg, en mini-pompe et dans le véhicule DMF). Il faudrait prélever des cerveaux à 2, 7 et 12 jours après injection d'un radioligand comme le $^3\text{[H]}$ raclopride. Les striata (régions affectées par la prise d'antipsychotiques car elles contiennent des récepteurs D2) et le cervelet (contrôle) seraient isolés pour quantifier l'activité du $^3\text{[H]}$ raclopride, comme dans Samaha et al (2007).

Limites

Enfin, nous soulignons quelques points additionnels. Les animaux que nous avons utilisés n'étaient pas « schizophrènes », mais plutôt des animaux sains sur lesquels nous avons testé des traitements antipsychotiques. On pourrait argumenter que les altérations neurologiques induites par les antipsychotiques que nous voulons étudier ici, indirectement, ne sont pas celles qui se produiraient dans des modèles de schizophrénie. Cependant, le but de cette étude était plutôt d'isoler l'effet des antipsychotiques, avant d'explorer un problème plus complexe, qui est celui de l'interaction des effets des antipsychotiques avec ceux de la schizophrénie.

Par ailleurs, on pourrait avancer que le traitement antipsychotique que nous avons administré n'était que de courte durée (2 semaines). Cependant un rat vit en moyenne 3 ans, ce qui est bien inférieur à la durée de vie d'un humain. Or selon Quinn (2005) 16.7 jours de la vie d'un rat seraient équivalents à un an pour un humain, donc 14 jours représentent tout de même une durée substantielle.

Conclusion générale

En conclusion, nous avons exploré, chez le rat, deux pistes pertinentes pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'abus de drogues et la toxicomanie, à savoir la vitesse à laquelle la drogue parvient au cerveau, ainsi que le fait d'être sous traitement avec un antipsychotique (typique, halopéridol, versus atypique, aripiprazole).

Dans la première étude, nous avons trouvé que la consommation des sujets est plus grande lorsque la drogue est administrée plus rapidement, que ce soit en accès limité (1 h/j) ou prolongé (6 h/j). Cependant, leur motivation ne semblait pas être affectée par la vitesse d'administration de la drogue. Nous pensons qu'il peut y avoir eu une certaine forme de plasticité du système méso-cortico-limbique survenue suite à l'auto-administration en accès prolongé en conjonction avec l'augmentation de consommation, chez les deux groupes, rendant impossible une distinction de leur motivation.

Dans une deuxième série d'études, nous avons trouvé que l'antipsychotique typique halopéridol cause une augmentation de la réponse locomotrice, mais non de la poursuite de récompense conditionnée, après une stimulation dopaminergique, une semaine après traitement. De plus, après trois semaines de traitement, l'halopéridol n'a pas produit une augmentation de la réponse locomotrice, alors que l'HAL DMF a produit une augmentation de la poursuite de récompense conditionnée. L'antipsychotique atypique aripiprazole, quant à lui, n'a eu aucun effet dans les tests utilisés en comparaison aux groupes véhicules. Nous proposons que c'est notre véhicule DMF qui explique ces résultats contradictoires, du moins en partie, et

suggerons d'en étudier les effets, surtout sur l'aripiprazole, dont il semble annuler les effets complètement.

Ces deux études (étude 1 et 2) restent à être explorées davantage pour pouvoir en tirer des conclusions plus claires quant à l'impact de la vitesse d'administration de la cocaïne et le traitement antipsychotique sur le développement d'une toxicomanie.

Bibliographie

- Abreu ME, Bigelow GE, Fleisher L, Walsh SL. 2001. Effect of intravenous injection speed on responses to cocaine and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 154: 76-84
- Ahmed SH. 2010. Validation crisis in animal models of drug addiction: Beyond non-disordered drug use toward drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35: 172-84
- Ahmed SH, Koob GF. 1998. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science* 282: 298-300
- Ahmed SH, Koob GF. 1999. Long-lasting increase in the set point for cocaine self-administration after escalation in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 146: 303-12
- Ambre J, Ruo TI, Nelson J, Belknap S. 1988. Urinary Excretion of Cocaine, Benzoyllecgonine, and Ecgonine Methyl Ester in Humans. *Journal of Analytical Toxicology* 12: 301-06
- Ambre JJ, Ruo T-I, Smith GL, Backes D, Smith CM. 1982. Ecgonine Methyl Ester, A Major Metabolite of Cocaine. *Journal of Analytical Toxicology* 6: 26-29
- Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry* 162: 441-49
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. 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
- Arnt J. 1995. Differential effects of classical and newer antipsychotics on the hypermotility induced by two dose levels of D-amphetamine. *Eur J Pharmacol* 283: 55-62
- Ashdown H, Dumont Y, Ng M, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. 2005. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 11: 47-55
- ASPC AdlspdC. 2002. Rapport sur les maladies mentales au Canada, Chapitre 3: La schizophrénie.
- Association AP, DSM-IV. APATFo. 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Publishing, Inc.
- B. Berger PG, C. Verney. 1991. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci*: 21-27
- Bäckström P, Etelälahti TJ, Hyytiä P. 2011. Attenuation of reinforcing and psychomotor stimulant effects of amphetamine by aripiprazole. *Addiction Biology* 16: 55-63
- Badner J, Gershon E. 2002. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 7: 405-11
- Ball SA. 2005. Personality traits, problems, and disorders: Clinical applications to substance use disorders. *Journal of Research in Personality* 39: 84-102

- Balster RL, Schuster CR. 1973. Fixed-interval schedule of cocaine reinforcement: effect of dose and infusion duration. *J Exp Anal Behav* 20: 119-29
- Barash PG. 1977. Cocaine in clinical medicine. *Cocaine*: 193-200
- Bardo M, Klebaur J, Valone J, Deaton C. 2001. Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. *Psychopharmacology*
- Bédard AM, Maheux J, Levesque D, Samaha AN. 2011. Continuous, but not intermittent, antipsychotic drug delivery intensifies the pursuit of reward cues. *Neuropsychopharmacology* 36: 1248-59
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. 2008. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320: 1352-5
- Ben-Shahar O, Ahmed SH, Koob GF, Ettenberg A. 2004. The transition from controlled to compulsive drug use is associated with a loss of sensitization. *Brain Research* 995: 46-54
- Berridge K. 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology* 191: 391-431
- Berridge KC, Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28: 309-69
- Bezard E, Dovero S, Belin D, Duconger S, Jackson-Lewis V, et al. 2003. Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine and cocaine: involvement of dopamine transporter and trophic factors. *The Journal of Neuroscience* 23: 10999
- Bier A. 1899. Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. *Berlin Klinische Wochenschrift* 929-33
- Bleuler E. 1911. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press.
- Bobo WV, Jayathilake K, Lee MA, Meltzer HY. 2010. Changes in weight and body mass index during treatment with melperone, clozapine and typical neuroleptics. *Psychiatry Research* 176: 114-19
- Boileau I, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB, et al. 2006. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1386-95
- Boileau I, Dagher A, Leyton M, Welfeld K, Booij L, et al. 2007. Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C]raclopride study with amphetamine. *J Neurosci* 27: 3998-4003
- Bouthenet M-L, Souil E, Martres M-P, Sokoloff P, Giros B, Schwartz J-C. 1991. Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Research* 564: 203-19
- Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. 1990. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 147: 1164-7
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, et al. 1997. Acute Effects of Cocaine on Human Brain Activity and Emotion. *Neuron* 19: 591-611
- Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, et al. 1999. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and

- cognitive performances in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 166: 141-51
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold H, Goldman PS. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205: 929
- Byck R. 1974. New medications and therapeutic techniques. Concerning the different cocaine preparations and their effect. In *Cocaine Papers: Sigmund Freud.*, pp. 120-25. New York, NY
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, et al. 1996. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 14: 87-96
- Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. 1998. The Genetic Epidemiology of Schizophrenia in a Finnish Twin Cohort: A Population-Based Modeling Study. *Arch Gen Psychiatry* 55: 67-74
- Cantor-Graae E, Selten JP. 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American journal of psychiatry* 162: 12-24
- Caprioli D, Celentano M, Paolone G, Lucantonio F, Bari A, et al. 2008. Opposite environmental regulation of heroin and amphetamine self-administration in the rat. *Psychopharmacology* 198: 395-404
- Caprioli D, Paolone G, Celentano M, Testa A, Nencini P, Badiani A. 2007. Environmental modulation of cocaine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 192: 397-406
- Cardinal RN, Everitt BJ. 2004. Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: links to drug addiction. *Curr Opin Neurobiol* 14: 156-62
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. 2002. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 321-52
- Carlsson A, Hansson L, Waters N, Carlsson M. 1999. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*
- Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. 1997. Neurotransmitter aberrations in schizophrenia: new perspectives and therapeutic implications. *Life Sciences* 61: 75-94
- Carroll ME, Lac ST. 1993. Autoshaping iv cocaine self-administration in rats: effects of nondrug alternative reinforcers on acquisition. *Psychopharmacology* 110: 5-12
- Carroll ME, Lac ST, Nygaard SL. 1989. A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology* 97: 23-29
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. 2001. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50: 71-83
- Cheng YF, Paalzow LK. 1992. Linear pharmacokinetics of haloperidol in the rat. *Biopharm Drug Dispos* 13: 69-76
- Childress AR, McLellan AT, Ehrman R, O'Brien CP. 1988. Classically conditioned responses in opioid and cocaine dependence: a role in relapse. *NIDA Res Monogr* 84: 25-43
- Chouinard G, Chouinard VA. 2008. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like

- symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychotherapy and psychosomatics* 77: 69-77
- Chouinard G, Jones BD. 1980. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry* 137: 16-21
- Chouinard G, Jones BD, Annable L. 1978. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 135: 1409-10
- Chow EWC, Mikulis DJ, Zipursky RB, Scutt LE, Weksberg R, Bassett AS. 1999. Qualitative MRI findings in adults with 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 46: 1436-42
- Christensen HR, Zeng Q, Murawsky MK, Gregerson KA. 2011. Estrogen regulation of the dopamine-activated GIRK channel in pituitary lactotrophs: implications for regulation of prolactin release during the estrous cycle. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 301: R746-R56
- Comer SD, Collins ED, MacArthur RB, Fischman MW. 1999. Comparison of intravenous and intranasal heroin self-administration by morphine-maintained humans. *Psychopharmacology* 143: 327-38
- Contreras F, Fouilloux C, Bolívar A, Simonovis N, Hernandez R, et al. 2002, 1237: 99-107. Elsevier.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. 1999. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 11: 487-508
- Corning J. 1885. An experimental study. *New York Medical Journal*: 483
- Crombag HS. 2003. The rate of intravenous drug infusion does not affect psychomotor stimulant taking or seeking. *Behavioural Pharmacology* 14: S56-S56
- Crombag HS, Badiani A, Robinson TE. 1996. Signalled versus unsignalled intravenous amphetamine: large differences in the acute psychomotor response and sensitization. *Brain Research* 722: 227-31
- Crombag HS, Ferrario CR, Robinson TE. 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
- Crow T. 1980. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine: II.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148: 1474-86
- Dawe S, Gullo MJ, Loxton NJ. 2004. Reward drive and rash impulsiveness as dimensions of impulsivity: Implications for substance misuse. *Addictive behaviors* 29: 1389-405
- de Leon J, Diaz FJ. 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76: 135-57
- de Wit H, Dudish S, Ambre J. 1993. Subjective and behavioral effects of diazepam depend on its rate of onset. *Psychopharmacology (Berl)* 112: 324-30
- Dearry A, Gingrich JA, Falardeau P, Fremeau RT, Bates MD, Caron MG. 1990. Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor. *Nature* 347: 72-76

- Delgado V, Biermasz NR, van Thiel SW, Ewe SH, Ajmone Marsan N, et al. 2011. Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*: 10.1111/j.1365-2265.011.04326.x
- DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, Degreef G. 1993. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 50: 193-99
- Deneau G, Yanagita T, Seevers M. 1969. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacology* 16: 30-48
- Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. 2004. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 305: 1014-7
- Dunwiddie T, Proctor W, Tyma J. 1988. Local anaesthetic actions of cocaine: effects on excitatory and inhibitory synaptic responses in the hippocampus in vitro. *British journal of pharmacology* 95: 1117
- Duvauchelle CL, Ikegami A, Asami S, Robens J, Kressin K, Castaneda E. 2000. Effects of cocaine context on NAcc dopamine and behavioral activity after repeated intravenous cocaine administration. *Brain Research* 862: 49-58
- Ehrman RN, Robbins SJ, Childress AR, O'Brien CP. 1992. Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology (Berl)* 107: 523-9
- Eklblom B, Eriksson K, Lindstrom LH. 1984. Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 83: 293-4
- Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW. 2008. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363: 3125-35
- Everitt BJ, Robbins TW. 2005. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience* 8: 1481-89
- Falk J, Dews P, Schuster C. 1983. Commonalities in the environmental control of behavior. *Commonalities in Substance Abuse and Habitual Behavior*. Lexington, MA: DC Heath
- Falret M. 1854. *Leçons cliniques de médecine mentale: faites a l'hospice de la salpêtrière. Symptomatologie générale des maladies mentales*. JB. Baillière.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. 1992. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 49: 538-44
- Field M, Cox WM. 2008. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend* 97: 1-20
- Fischman MW. 1989. Relationship between self-reported drug effects and their reinforcing effects: studies with stimulant drugs. *NIDA Res Monogr* 92: 211-30
- Fischman MW, Foltin RW, Nestadt G, Pearlson GD. 1990. Effects of desipramine maintenance on cocaine self-administration by humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 253: 760-70

- Fleischhacker W. 1995. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 92: 24-30
- Fletcher PJ. 1995. Effects of d-fenfluramine and metergoline on responding for conditioned reward and the response potentiating effect of nucleus accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 118: 155-63
- Foltin RW, Fischman MW. 1991. Smoked and intravenous cocaine in humans: acute tolerance, cardiovascular and subjective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 257: 247-61
- Fontana DJ, Post RM, Pert A. 1993. Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow by stimuli associated with cocaine. *Brain Research* 629: 31-39
- Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, Gatley SJ, Logan J. 2001. [11]Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nuclear Medicine and Biology* 28: 561-72
- Freedman M, Oscar-Berman M. 1989. Spatial and visual learning deficits in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain and cognition* 11: 114-26
- Freud S. 1884. Über coca. *Centralblatt für die gesamte Therapie* 2: 289-314
- Fukushiro DF, Alvarez Jdo N, Tatsu JA, de Castro JP, Chinen CC, Frussa-Filho R. 2007. Haloperidol (but not ziprasidone) withdrawal enhances cocaine-induced locomotor activation and conditioned place preference in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 867-72
- Fukushiro DF, Carvalho Rde C, Ricardo VP, Alvarez Jdo N, Ribeiro LT, Frussa-Filho R. 2008. Haloperidol (but not ziprasidone) withdrawal potentiates sensitization to the hyperlocomotor effect of cocaine in mice. *Brain Res Bull* 77: 124-8
- Gainetdinov RR. 2007. Mesolimbic dopamine in obesity and diabetes. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 293: R601-R02
- Gay GR, Inaba DS, Sheppard CW, Newmeyer JA, Rappolt RT. 1975. Cocaine: History, Epidemiology, Human Pharmacology, and Treatment. A Perspective on a New Debut for an Old Girl. *Clinical Toxicology* 8: 149-78
- Geddes JR, Lawrie SM. 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 167: 786-93
- Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S. 2009. D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [11C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology* 34: 662-71
- Goeree R, Farahati F, Burke N, Blackhouse G, O'Reilly D, et al. 2005. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Current Medical Research and Opinion*® 21: 2017-28
- Goldstein RA, DesLauriers C, Burda A, Johnson-Arbor K. 2009, 26: 10-17. Elsevier.
- Gorelick DA. 1997. The rate hypothesis and agonist substitution approaches to cocaine abuse treatment. *Advances in Pharmacology* 42: 995-97
- Gossop M, Griffiths P, Powis B, Strang J. 1992. Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *Br J Addict* 87: 1527-36
- 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

- Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE. 1987. Clinical Genetics as Clues to the "Real" Genetics of Schizophrenia (A Decade of Modest Gains While Playing for Time). *Schizophrenia Bulletin* 13: 23-48
- Griesinger W. 1867. *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten: Für Aerzte und Studierende*. Krabbe.
- Hatsukami DK, Fischman MW. 1996. Crack cocaine and cocaine hydrochloride. Are the differences myth or reality? *Jama* 276: 1580-8
- Hawkins KA, Mohamed S, Woods SW. 1999. Will the novel antipsychotics significantly ameliorate neuropsychological deficits and improve adaptive functioning in schizophrenia? *Psychological medicine* 29: 1-8
- Hecker E. 1871. Die Hebeephrenie. *Virchows Archiv* 52: 394-429
- Heston LL. 1966. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *The British Journal of Psychiatry* 112: 819-25
- Hirsch SR, Das I, Garey LJ, de Belleruche J. 1997. A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia, and its cognitive dysfunction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 56: 797-802
- Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, et al. 2004. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *The American Journal of Human Genetics* 75: 862-72
- Howell LL, Byrd LD. 1992. Enhanced sensitivity to the behavioral effects of cocaine after chronic administration of D2-selective dopamine antagonists in the squirrel monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 262: 907-15
- Inaba T. 1989. Cocaine: pharmacokinetics and biotransformation in man. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 67: 1154
- Ingman K, KUPILA J, HYYTIÄ P, KORPI ER. 2006. Effects of aripiprazole on alcohol intake in an animal model of high alcohol drinking. *Alcohol and Alcoholism* 41: 391-98
- Ito M, Kanno M, Mori Y, Niwa S. 1997. Attention deficits assessed by Continuous Performance Test and Span of Apprehension Test in Japanese schizophrenic patients. *Schizophrenia research* 23: 205-11
- Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. 2004. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature neuroscience* 7: 389-97
- Jackson DM, Westlind-Danielsson A. 1994. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacology & therapeutics* 64: 291-370
- Jacob P, Lewis ER, Elias-Baker BA, Jones RT. 1990. A Pyrolysis Product, Anhydroecgonine Methyl Ester (Methylecgonidine), is in the Urine of Cocaine Smokers. *Journal of Analytical Toxicology* 14: 353-57
- Javaid JI, Fischman MW, Schuster CR, Dekirmenjian H, Davis JM. 1978. Cocaine plasma concentration: relation to physiological and subjective effects in humans. *Science* 202: 227-8
- Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, Sadler BM, Cook CE. 1989. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. *Drug Metabolism and Disposition* 17: 153-59

- Jentsch JD, Taylor JR. 1999. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 146: 373-90
- Jeste DV, del Carmen R, Lohr JB, Wyatt RJ. 1985. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry* 26: 493-503
- Jin LE. 2011. Reducing the Harm of Stress: Medications to Rescue the Prefrontal Cortex and Overcome Bad Habits: The Science of Stress: Focus on the Brain, Breaking Bad Habits, and Chronic Disease. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 84: 479
- Johanson CE, Balster RL. 1978. A summary of the results of a drug self-administration study using substitution procedures in rhesus monkeys. *Bull Narc* 30: 43-54
- Johnstone EC, Frith C, Crow T, Carney M, Price J. 1978. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *The Lancet* 311: 848-51
- Jones RT. 1998. Pharmacokinetics of cocaine: considerations when assessing cocaine use by urinalysis. *NIDA Res Monogr* 175: 221-34
- Kahlbaum K. 1874. *Catatonia*. Baltimore: John Hopkins University Press.
- Kahne GJ. 1989. Rebound psychoses following the discontinuation of a high potency neuroleptic. *Can J Psychiatry* 34: 227-9
- Kalivas PW. 2007. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *The American Journal on Addictions* 16: 71-78
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, et al. 2002. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.
- Kapur S, VanderSpek SC, Brownlee BA, Norega JN. 2003. Antipsychotic dosing in preclinical models is often unrepresentative of the clinical condition: a suggested solution based on in vivo occupancy. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 625-31
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. 2000. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 514-20
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G. 1999. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 286-93
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, et al. 1998. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *American Journal of Psychiatry* 155: 921-28
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, et al. 2003. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 6: 325-37
- 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

- Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. 2002. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 62: 743-55
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. 1993. The Roscommon family study: I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Archives of general psychiatry* 50: 527
- Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. 2008. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 106: 89-107
- Khantzian EJ. 1985. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259-64
- Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, et al. 2008. Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Events. *Arch Gen Psychiatry* 65: 146-52
- Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. 2011. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*
- Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, et al. 2004. Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (< i> DTNBP1</i>) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria. *Biological Psychiatry* 55: 971-75
- Kitamura O, Wee S, Specio S, Koob G, Pulvirenti L. 2006. Escalation of methamphetamine self-administration in rats: a dose-effect function. *Psychopharmacology* 186: 48-53
- Koller K. 1884. Uber die Verwendung des Kokains zur Anesthesierung am Auge. *Wien Med Wochenschr* 34: 1276
- Kosten TA, DeCaprio JL, Nestler EJ. 1996. Long-term haloperidol administration enhances and short-term administration attenuates the behavioral effects of cocaine in a place conditioning procedure. *Psychopharmacology (Berl)* 128: 304-12
- Kraepelin E. 1899. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch fur Studierende und Arzte*. Leipzig
- Kraepelin E. 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. New York: Robert E Krieger.
- Kubota T, Nakajima-Taniguchi C, Fukuda T, Funamoto M, Maeda M, et al. 2006. CYP2A6 polymorphisms are associated with nicotine dependence and influence withdrawal symptoms in smoking cessation. *The pharmacogenomics journal* 6: 115-19
- Kudo S, Ishizaki T. 1999. Pharmacokinetics of Haloperidol: An Update. *Clinical Pharmacokinetics* 37: 435-56
- Kuhar MJ. 1992: 81-95. Wiley Online Library.
- Kuzhikandathil EV, Clark L, Li Y. 2011. The Extracellular cAMP-Adenosine Pathway Regulates Expression of Renal D1 Dopamine Receptors in Diabetic Rats. *Journal of Biological Chemistry* 286: 32454-63
- Lamb RJ, Preston KL, Schindler CW, Meisch RA, Davis F, et al. 1991. The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *J Pharmacol Exp Ther* 259: 1165-73

- Lange RA, Hillis LD. 2001. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *New England Journal of Medicine* 345: 351-58
- Laws KR. 1999. A Meta-analytic Review of Wisconsin Card Sort Studies in Schizophrenia: General Intellectual Deficit in Disguise? *Cognitive Neuropsychiatry* 4: 1-30
- LeDuc PA, Mittleman G. 1993. Interactions between chronic haloperidol treatment and cocaine in rats: an animal model of intermittent cocaine use in neuroleptic treated populations. *Psychopharmacology (Berl)* 110: 427-36
- LeDuc PA, Mittleman G. 1995. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology (Berl)* 121: 407-27
- Lee JS, Chung S, Lee JN, Kwon JS, Kim DH, et al. 2010. Efficacy and tolerability of aripiprazole: a 26-week switching study from oral antipsychotics. *Psychiatry investigation* 7: 189
- Lees A, Smith E. 1983. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106: 257
- Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. 2007. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One* 2: e698
- Leonard S, Freedman R. 2006. Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 60: 115-22
- Lett BT. 1989. Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine, and cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 98: 357-62
- Levine DG. 1974. "Needle freaks": compulsive self-injection by drug users. *Am J Psychiatry* 131: 297-300
- Leyton M. 2007. Conditioned and sensitized responses to stimulant drugs in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 1601-13
- Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, Ratcliffe E, Gershon MD. 2006. Physiological Modulation of Intestinal Motility by Enteric Dopaminergic Neurons and the D2 Receptor: Analysis of Dopamine Receptor Expression, Location, Development, and Function in Wild-Type and Knock-Out Mice. *The Journal of Neuroscience* 26: 2798-807
- Lieberman JA. 1996. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis. *Journal of Clinical Psychiatry*
- Lieberman JA. 2004. Dopamine Partial Agonists: A New Class of Antipsychotic. *CNS Drugs* 18: 251-67
- Liu Y, Roberts DC, Morgan D. 2005a. Effects of extended-access self-administration and deprivation on breakpoints maintained by cocaine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 644-51
- Liu Y, Roberts DC, Morgan D. 2005b. Sensitization of the reinforcing effects of self-administered cocaine in rats: effects of dose and intravenous injection speed. *Eur J Neurosci* 22: 195-200
- Ljungberg T, Ungerstedt U. 1985. A rapid and simple behavioural screening method for simultaneous assessment of limbic and striatal blocking effects of neuroleptic drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 23: 479-85
- Llorca PM, Vaiva G, Lancon C. 2001. Supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia after sudden olanzapine withdrawal. *Can J Psychiatry* 46: 87-8
- Maddux JF, Desmon DP. 2000. Addiction or dependence? *Addiction* 95: 661-65

- Malaiyandi V, Lerman C, Benowitz N, Jepson C, Patterson F, Tyndale R. 2006. Impact of CYP2A6 genotype on pretreatment smoking behaviour and nicotine levels from and usage of nicotine replacement therapy. *Molecular Psychiatry* 11: 400-09
- Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, et al. 2001. Advancing Paternal Age and the Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 361-67
- Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. 2004. Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 44: 179-87
- Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. 2002. Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 347-52
- Markowitz J, Brown C, Moore T. 1999. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *The Annals of Pharmacotherapy* 33: 73-85
- Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, Rathmell JP, Swedberg MD, et al. 2001. Effects of infusion rate of intravenously administered morphine on physiological, psychomotor, and self-reported measures in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 1056-65
- Mason P, Harrison G, Glazebrook C, Medley I, Croudace T. 1996. The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *The British Journal of Psychiatry* 169: 580-6
- Mead AN, Crombag HS, Rocha BA. 2004. Sensitization of psychomotor stimulation and conditioned reward in mice: differential modulation by contextual learning. *Neuropsychopharmacology* 29: 249-58
- Meyer J, Ortega G, Schraut K, Nürnberg G, Rüschemdorf F, et al. 2002. Exclusion of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family supporting the chromosome 15q13-22 locus. *Molecular Psychiatry* 7: 220-23
- Meyer JS, Quenzer LF. 2005. Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior.
- Meyer U, Feldon J. 2009. Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. *Psychopharmacology* 206: 587-602
- Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. 1980. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology* 14: 69-97
- Moratalla R, Elibol B, Vallejo M, Graybiel AM. 1996. Network-level changes in expression of inducible Fos-Jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal. *Neuron* 17: 147-56
- Morley JE, Thomas DR, Wilson M-MG. 2006. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *The American Journal of Clinical Nutrition* 83: 735-43
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, et al. 1999. Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 340: 603-08

- Mortimer WG. 1901. *History of Coca The Divine Plant of the Incas*. reprinted San Francisco, CA: And/Or Press, 1974.
- Munafo M, Thiselton D, Clark T, Flint J. 2006. Association of the NRG1 gene and schizophrenia: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 11: 539-46
- Nestler EJ. 2001. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 119-28
- Network DAW. 2004. National estimates of drug-related emergency department visits. . U.S. Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Niedzwiecki DM, Mailman RB, Cubeddu LX. 1984. Greater potency of mesoridazine and sulforidazine compared with the parent compound, thioridazine, on striatal dopamine autoreceptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 228: 636
- O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. 1992. Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci* 654: 400-15
- O'Brien CP, Volkow N, Li TK. 2006. What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *The American journal of psychiatry* 163: 764-5
- O'Hara B, Smith S, Bird G, Persico A, Suarez B, et al. 1993. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in black and Caucasian research volunteers. *Human heredity* 43: 209-18
- Oldendorf WH. 1981. Clearance of radiolabeled substances by brain after arterial injection using a diffusible internal standard. In *Research Methods in Neurochemistry*, ed. N Marks, and Rodnight,R., pp. 91-112. New York: Plenum
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. 2005. The Lifetime Risk of Suicide in Schizophrenia: A Reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62: 247-53
- Palmiter RD. 2008. Dopamine Signaling in the Dorsal Striatum Is Essential for Motivated Behaviors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129: 35-46
- Pan HT, Menacherry S, Justice JB, Jr. 1991. Differences in the pharmacokinetics of cocaine in naive and cocaine-experienced rats. *J Neurochem* 56: 1299-306
- Panlilio LV, Goldberg SR, Gilman JP, Jufer R, Cone EJ, Schindler CW. 1998. Effects of delivery rate and non-contingent infusion of cocaine on cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 137: 253-8
- Pavlov IP. 1927. Conditioned reflexes. *Trans. and ed., GV Anrep. London: Oxford University Press*
- Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. 2000. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophrenia research* 44: 1-10
- Pickens R, Dougherty J, Thompson T. 1969. Effects of volume and duration of infusion on cocaine reinforcement with concurrent activity recording In *Minutes of the Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependence*, ed. NAS-NRC, pp. 5805-11. Washington, D.C.
- Planansky K, Johnston R. 1978. Depressive syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 57: 207-18

- Porrino LJ. 1993. Functional consequences of acute cocaine treatment depend on route of administration. *Psychopharmacology (Berl)* 112: 343-51
- Post R, Contel N. 1983. Human and animal studies of cocaine: implications for development of behavioral pathology. *Stimulants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven: 169-203
- Potvin S, Pampoulova T, Mancini-Marie A, Lipp O, Bouchard RH, Stip E. 2006. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 796-8
- Prager EM, Bergstrom HC, Grunberg NE, Johnson LR. 2011. The Importance of Reporting Housing and Husbandry in Rat Research. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5
- Pudiak CM, Bozarth MA. 1997. Nitric oxide synthesis inhibition attenuates haloperidol-induced supersensitivity. *J Psychiatry Neurosci* 22: 61-4
- Quinn R. 2005. Comparing rat's to human's age: How old is my rat in people years? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 21: 775-77
- Raedler TJ, Knable MB, Weinberger DR. 1998. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 8: 157-61
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, et al. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 264: 2511-8
- Resnick RB, Kestenbaum RS, Schwartz LK. 1977. Acute systemic effects of cocaine in man: a controlled study by intranasal and intravenous routes. *Science* 195: 696
- Richardson NR, Roberts DC. 1996. Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *J Neurosci Methods* 66: 1-11
- Ritz MC, Cone EJ, Kuhar MJ. 1990. Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: A structure-activity study. *Life Sciences* 46: 635-45
- Robbins TW. 1978. The acquisition of responding with conditioned reinforcement: effects of pipradrol, methylphenidate, d-amphetamine, and nomifensine. *Psychopharmacology (Berl)* 58: 79-87
- Robbins TW, Watson BA, Gaskin M, Ennis C. 1983. Contrasting interactions of pipradrol, d-amphetamine, cocaine, cocaine analogues, apomorphine and other drugs with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 80: 113-9
- Roberts DC, Loh EA, Vickers G. 1989. Self-administration of cocaine on a progressive ratio schedule in rats: dose-response relationship and effect of haloperidol pretreatment. *Psychopharmacology (Berl)* 97: 535-8
- Roberts DC, Vickers G. 1987. The effect of haloperidol on cocaine self-administration is augmented with repeated administrations. *Psychopharmacology (Berl)* 93: 526-8
- Roberts DCS, Brebner K, Vincler M, Lynch WJ. 2002. Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug and Alcohol Dependence* 67: 291-99
- Robinson TE, Berridge KC. 1993. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18: 247-91

- Robinson TE, Berridge KC. 2000. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 95 Suppl 2: S91-117
- Robinson TE, Berridge KC. 2008. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363: 3137-46
- Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, et al. 1998. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci* 1: 132-37
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. 2005. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med* 2: e141
- Samaha AN, Kapur S, Fletcher PJ. *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Scottsdale, Arizona, 2008a.*
- Samaha AN, Li Y, Robinson TE. 2002. The rate of intravenous cocaine administration determines susceptibility to sensitization. *J Neurosci* 22: 3244-50
- Samaha AN, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F, Robinson TE. 2004. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 24: 6362-70
- Samaha AN, Reckless GE, Seeman P, Diwan M, Nobrega JN, Kapur S. 2008b. Less is More: Antipsychotic efficacy is greater with transient rather than continuous drug delivery. *Biol Psychiatry* 64: 145-52
- Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. 2007. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 27: 2979-86
- Samaha AN, Yau WY, Yang P, Robinson TE. 2005. Rapid delivery of nicotine promotes behavioral sensitization and alters its neurobiological impact. *Biol Psychiatry* 57: 351-60
- Santé Canada. 2010. L'Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues.
- Scheibel AB, Conrad AS. 1993. Hippocampal Dysgenesis in Mutant Mouse and Schizophrenic Man: Is There a Relationship? *Schizophrenia Bulletin* 19: 21-33
- Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. 1989. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Annals of neurology* 26: 551-57
- Schindler CW, Panlilio LV, Thorndike EB. 2009. Effect of rate of delivery of intravenous cocaine on self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 93: 375-81
- Schneider K. 1959. *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton.
- Schneier FR, Siris SG. 1987. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 175: 641-52
- Schultz W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80: 1-27
- Schwabe K, Koch M. 2007. Effects of aripiprazole on operant responding for a natural reward after psychostimulant withdrawal in rats. *Psychopharmacology* 191: 759-65

- Seeman P. 1992. Dopamine receptor sequences: Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacology*
- Seeman P. 2011. All Roads to Schizophrenia Lead to Dopamine Supersensitivity and Elevated Dopamine D₂High Receptors. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 17: 118-32
- Seeman P, Weinschenker D, Quirion R, Srivastava LK, Bhardwaj SK, et al. 2005. Dopamine supersensitivity correlates with D₂High states, implying many paths to psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 3513-8
- Self DW. 1998. Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Annals of medicine* 30: 379-89
- Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 19: 187-94
- Serper MR, Alpert M, Richardson NA, Dickson S, Allen MH, Werner A. 1995. Clinical effects of recent cocaine use on patients with acute schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 152: 1464-9
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, et al. 2002. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* 71: 1296-302
- Shimokawa Y, Akiyama H, Kashiyama E, Koga T, Miyamoto G. 2005. High performance liquid chromatographic methods for the determination of aripiprazole with ultraviolet detection in rat plasma and brain: Application to the pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B* 821: 8-14
- Siegel S. 1988. Oxford University Press.
- Sinha R. 2008. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1141: 105-30
- Smith RC, Davis JM. 1975. Behavioral supersensitivity to apomorphine and amphetamine after chronic high dose haloperidol treatment. *Psychopharmacol Commun* 1: 285-93
- Solinas M, Chauvet C, Thiriet N, El Rawas R, Jaber M. 2008. Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105: 17145
- Sørensen G, Sager T, Petersen J, Brennum L, Thøgersen P, et al. 2008. Aripiprazole blocks acute self-administration of cocaine and is not self-administered in mice. *Psychopharmacology* 199: 37-46
- Stern Y, Mayeux R, Rosen J, Ilson J. 1983. Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 46: 145
- Stewart J, de Wit H, Eikelboom R. 1984. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev* 91: 251-68
- Stinus L, Nadaud D, Deminiere JM, Jauregui J, Hand TT, Le Moal M. 1989. Chronic flupentixol treatment potentiates the reinforcing properties of systemic heroin administration. *Biol Psychiatry* 26: 363-71
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. 2003. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1187-92

- Sun L, Lau CE. 2001. Simultaneous Pharmacokinetic Modeling of Cocaine and Its Metabolites, Norcocaine and Benzoylecgonine, after Intravenous and Oral Administration in Rats. *Drug Metabolism and Disposition* 29: 1183-89
- Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. 2011. Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizophr Bull*
- Tamminga C. 2002. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *Journal of neural transmission* 109: 411-20
- Tarsy D, Baldessarini R. 1977. The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 12: 431
- Ternes JW, Ehrman RN, O'Brien CP. 1985. Nondependent monkeys self-administer hydromorphone. *Behavioral neuroscience* 99: 583
- Thompson T, Schuster CR. 1964. Morphine self-administration, food-reinforced, and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 5: 87-94
- Thomsen M, Fink-Jensen A, Woldbye D, Wörtwein G, Sager T, et al. 2008. Effects of acute and chronic aripiprazole treatment on choice between cocaine self-administration and food under a concurrent schedule of reinforcement in rats. *Psychopharmacology* 201: 43-53
- Tollefson GD, Dellva MA, Mattler CA, Kane JM, Wirshing DA, Kinon BJ. 1999. Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 19: 435-43
- Tsuang MT, Bar JL, Harley RM, Lyons MJ. 2001. The Harvard twin study of substance abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry* 9: 267-79
- Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, et al. 1996. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: A study of 3,372 twin pairs. *American Journal of Medical Genetics* 67: 473-77
- Vanderschuren LJMJ, Di Ciano P, Everitt BJ. 2005. Involvement of the Dorsal Striatum in Cue-Controlled Cocaine Seeking. *The Journal of Neuroscience* 25: 8665-70
- Veizina P. 2004. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 827-39
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, et al. 2000. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sciences* 67: 1507-15
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, et al. 1997a. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386: 827-30
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, et al. 1997b. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386: 830-33
- Wagner FA, Anthony JC. 2002. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 26: 479-88

- Wakabayashi KT, Weiss MJ, Pickup KN, Robinson TE. 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
- Wee S, Specio SE, Koob GF. 2007a. Effects of dose and session duration on cocaine self-administration in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 320: 1134
- Wee S, Wang Z, Woolverton WL, Pulvirenti L, Koob GF. 2007b. Effect of Aripiprazole, a Partial Dopamine D2 Receptor Agonist, on Increased Rate of Methamphetamine Self-Administration in Rats with Prolonged Session Duration. *Neuropsychopharmacology* 32: 2238-47
- Weeks JR. 1962. Experimental Morphine Addiction: Method for Automatic Intravenous Injections in Unrestrained Rats. *Science* 138: 143-44
- Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 44: 660
- Weinberger DR, Lipska BK. 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia research* 16: 87-110
- Weissenborn R, Whitelaw RB, Robbins TW, Everitt BJ. 1998. Excitotoxic lesions of the mediodorsal thalamic nucleus attenuate intravenous cocaine self-administration. *Psychopharmacology* 140: 225-32
- Wilkinson P, Van Dyke C, Jatlow P, Barash P, Byck R. 1980. Intranasal and oral cocaine kinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 27: 386-94
- Wise RA. 2004. Dopamine, learning and motivation. *Nat. Rev. Neurosci.* 5: 483-94
- Wise RA, Bozarth MA. 1987a. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review; Psychological Review* 94: 469-92
- Wise RA, Bozarth MA. 1987b. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev* 94: 469-92
- Wise RA, Kiyatkin EA. 2011. Differentiating the rapid actions of cocaine. *Nat Rev Neurosci*
- Woolverton WL, Wang Z. 2004. Relationship between injection duration, transporter occupancy and reinforcing strength of cocaine. *European Journal of Pharmacology* 486: 251-57
- Yokoi F, Ph.D MD, Gründer G, Biziere K, Stephane M, et al. 2002. Dopamine D2 and D3 Receptor Occupancy in Normal Humans Treated with the Antipsychotic Drug Aripiprazole (OPC 14597): A Study Using Positron Emission Tomography and [¹¹C]Raclopride. *Neuropsychopharmacology* 27: 248-59
- Zahm DS, Becker ML, Freiman AJ, Strauch S, DeGarmo B, et al. 2009. Fos After Single and Repeated Self-Administration of Cocaine and Saline in the Rat: Emphasis on the Basal Forebrain and Recalibration of Expression. *Neuropsychopharmacology* 35: 445-63
- Zhu J, Apparsundaram S, Bardo MT, Dwoskin LP. 2005. Environmental enrichment decreases cell surface expression of the dopamine transporter in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurochemistry* 93: 1434-43